

**EINFLUSS VON ALKOHOLKONSUM AUF DIE
WACHSTUMSHORMON - STIMULATION NACH CLONIDIN
BEI MÄNNLICHEN UND WEIBLICHEN PROBANDEN**

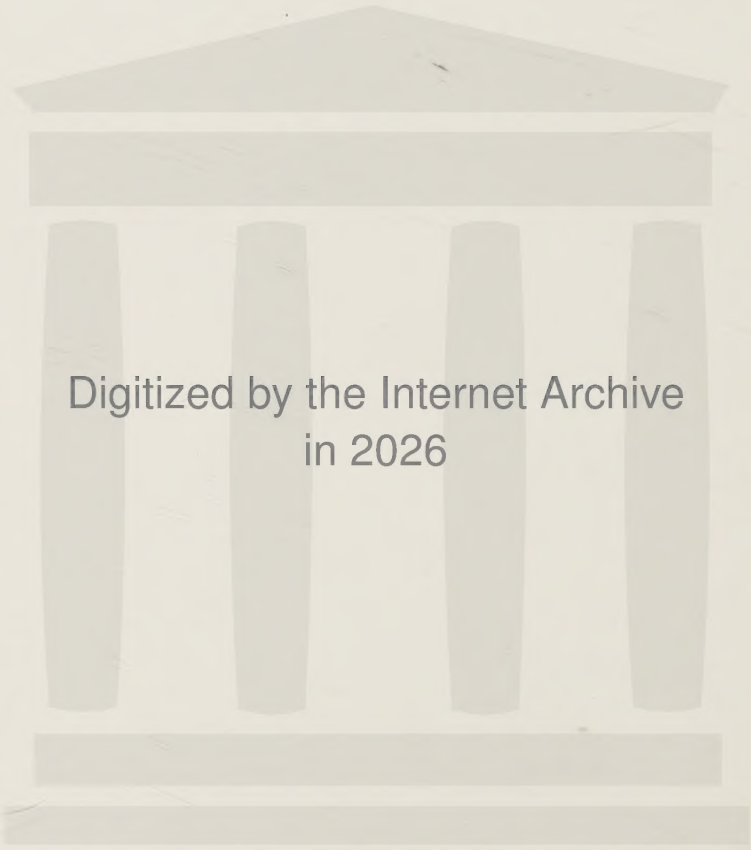
MAXIMILIAN HERZ

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554605_0024

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. Hippius

EINFLUSS VON ALKOHOLKONSUM AUF DIE WACHSTUMSHORMON-STIMULA-
TION NACH CLONIDIN BEI MÄNNLICHEN UND WEIBLICHEN PROBANDEN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maximilian Herz

aus

Augsburg-Göggingen

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. H. Hippus
2. Prof. Dr. O.-A. Müller

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.1987

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden in der Zeit von Juni 1979 bis Januar 1980 in der Abteilung für Neurochemie in der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt (Vorstand der Abteilung für Neurochemie: Prof. Dr. N. Matussek).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Hanns Hippus danken, daß ich die vorliegenden Untersuchungen in seiner Klinik durchführen konnte.

Mein Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. Norbert Matussek für seine Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1. EINLEITUNG	3
1.1 Einführung in Untersuchungen der biologisch- psychiatrischen Forschung	3
1.2 Wachstumshormon (STH)	
Chemie, Stoffwechsel, Lokalisation und Regulation	5
1.3 Physiologische Einflüsse auf die STH-Sekretion	7
1.4 Darstellung verschiedener STH-Stimulationstests	8
1.5 Genetik und biologische Merkmale endogener Psychosen	12
1.6 Alkohol und Noradrenalin-Stoffwechsel	15
1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung	17
2. METHODIK	18
2.1 Männliche Probanden	18
2.2 Weibliche Probanden	21
2.3 Versuchsablauf	23
2.4 Verarbeitung der Blutproben	25
2.5 Bestimmung der Blutglucosekonzentration	25
2.6 Bestimmung von Wachstumshormon	26
2.7 Statistische Auswertungen	28
3. ERGEBNISSE	29
3.1 STH-Sekretion unter Alkoholkonsum bei männlichen Probanden	29
3.2 STH-Sekretionsmaxima unter Alkoholkarenz bei männlichen Probanden	32
3.3 Verlauf der STH-Sekretionsmaxima vor und unter Alkoholkarenz bei männlichen Probanden	34
3.4 STH-Sekretionsmaxima vor und unter Alkohol- karenz bei weiblichen Probanden	36
3.5 STH-Sekretion und Blutglucose vor und unter Alkoholkarenz	39

	Seite
4. DISKUSSION	41
4.1 STH-Sekretionsverhalten nach Clonidin bei männlichen Probanden unter regelmäßigem Alkoholgenuß	41
4.2 STH-Sekretionsverhalten nach Stimulation mit Clonidin bei männlichen Probanden unter Alkoholkarenz	42
4.3 STH-Stimulationsverhalten nach Clonidin der weiblichen Probanden im Vergleich zu den männlichen Probanden	45
4.4 Genetische Einflüsse auf die STH-Sekretion nach Clonidin	47
5. ZUSAMMENFASSUNG	49

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung in Untersuchungen der biologisch-psychiatrischen Forschung

Die biologische Psychiatrie ist seit Jahrzehnten bemüht, bei psychischen Erkrankungen spezifische Stoffwechselstörungen nachzuweisen. Eine wichtige Erkenntnis ergab sich Anfang der 50er Jahre aus Beobachtungen im Rahmen einer Hypertonie-Therapie, wobei unter einer Reserpin-Medikation bei einem Teil der Patienten ein depressives Syndrom ausgelöst wurde (54/55). Später wurde tierexperimentell nachgewiesen (26), daß Reserpin zur Verarmung biogener Amine (Serotonin, Dopamin und Noradrenalin) in den Nervenendigungen führt. Diese biogenen Amine sind Überträger-substanzen, sog. Neurotransmitter, die in spezifischen Nervenzellen die Erregungsübertragung an der Synapse steuern. Es besteht heute kein Zweifel mehr über den Einfluß aminerges Neurotransmitter, bzw. Neurone auf die Regulation auch psychischer Prozesse. Vor allem katecholaminerge Neurone werden in der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen, wie Schizophrenie und Depression intensiv diskutiert.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Antidepressiva zeigten bei MAO-Hemmern einen reduzierten enzymatischen Amin-Abbau und bei sog. trizyklischen Antidepressiva eine Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in die präsynaptische Nervenendigung. Beide Wirkungen führen zu einem Noradrenalin-Konzentrationsanstieg im synaptischen Spalt. Aus diesen Erkenntnissen entwickelte sich die sog. Noradrenalin-Defizit-Hypothese affektiver Psychosen (109/110/144). Dies war allerdings mit der Beobachtung, daß eine Therapie mit Antidepressiva zwar schon nach kurzer Zeit zur Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration in der Synapse führt, die therapeutische Wirkung in der Regel erst nach zwei bis drei Wochen einsetzt, nie ganz vereinbar. Dadurch hat sich in den letzten Jahren das Interesse der biologisch-psychia-

trischen Forschung zum Teil von den Neurotransmittern zu den Rezeptoren des ZNS verlagert.

Bei der Erforschung von Hirnfunktionsstörungen bedient sich die biologische Psychiatrie inzwischen neurochemischer und neuroendokriner Methoden zur Überprüfung des Funktionszustandes zentraler Neurotransmittersysteme. Im Rahmen dieser Untersuchungen haben Suppressions- und Stimulations-tests von sog. Indikatorhormonen wie Cortisol, Prolactin und Wachstumshormon (Somatotropes Hormon, STH) an Bedeutung gewonnen (82). Die Tatsache, daß die gleichen Neurotransmitter, die in der Pathophysiologie der endogenen Psychosen heute diskutiert werden, nämlich Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA), über hypothalamische Neurone Einfluß auf die Sekretion der STH-produzierenden Zellen in der Hypophyse ausüben, machen die Stimulationsversuche mit STH als Indikatorhormon für die biologisch-psychiatrische Forschung so interessant (153).

Die Entwicklung von Stimulationstest (z. B. TRH-TSH-Test, Hypoglykämie-Test und andere) zur Überprüfung des Funktionszustandes zentraler Neurotransmittersysteme zielt auch auf den Nachweis biologischer Merkmale (engl.: Marker) endogener Psychosen. Dieser Begriff stammt aus der Genetik und deutet daraufhin, daß in der modernen psychiatrischen Forschung Untersuchungen über die Vererbung endogener Psychosen eine wichtige Rolle spielen.

Vor weiteren Ausführungen zur Zielsetzung dieser Arbeit sollen zunächst einige grundsätzliche Bemerkungen zum Wachstumshormon sowie über physiologische, pharmakologische, genetische und mögliche alkoholbedingte Parameter erfolgen, deren beeinflussende Wirkung auf die Sekretion dieses Hypophysenhormons in der wissenschaftlichen Diskussion steht.

1.2 Wachstumshormon (STH)

Chemie, Stoffwechsel, Lokalisation und Regulation

Das Wachstumshormon ist ein Proteohormon von großer Art-spezifität, das in den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet wird (21). Die Molmasse beträgt 21.500, und beim Menschen besteht das Hormon aus einer Proteinkette mit 188 Aminosäuren. Die biologischen Wirkungen sind vielfältig (21): Die Regulation des Wachstums erfolgt nicht über das STH selbst, sondern über die sogenannten Somatomedine, die unter Einwirkung des Hormons in Leber und Niere gebildet werden. Diese Somatomedine weisen eine partielle Strukturhomologie mit dem Insulin auf, womit der Anstieg des Glykogengehalts über die Gluconeogenese in der Leber durch STH erklärt wird. Andererseits wirkt das Wachstumshormon bezüglich des Kohlenhydrat-Stoffwechsels Insulin-antagonistisch. Außerdem läßt sich eine Anregung der Proteinbiosynthese nachweisen; der Einfluß bezüglich des Fettstoffwechsels besteht in einer Hemmung der Lipidsynthese. STH fördert die Erythropoese und Lactopoese; unter seiner Wirkung wird eine Retention von Natrium und Chlorid sowie Kalium beobachtet.

Die Regulation der STH-Sekretion beruht nach heutigem Wissen auf einem Dualismus zwischen einem STH-freisetzenden Hormon (GRH, Somatoliberin) und einem STH-hemmenden (GIH, Somatostatin) (98/106/108). Diese Hormone sind vorwiegend im Hypothalamus lokalisiert und werden mit Hilfe des Portalkreislaufs von der Eminentia mediana zum Hypophysen-Vorderlappen transportiert. Gebildet und freigesetzt werden sie von peptidergen Neuronen, die in ihrer Funktion von aminergen Neuronen beeinflußt werden (107). Die Steuerung der STH-Sekretion beruht nach heutiger Kenntnis auf einem Rückkopplungsmechanismus, wobei sich die Ausschüttung offensichtlich nach der Höhe des STH-Plasmaspiegels richtet (Short-Loop-Feedback) (74). Martin et al (107) halten es für wahrscheinlich, daß die akuten Schwankungen



der STH-Sekretion durch neurale Einflüsse vermittelt werden. Pharmakologische Untersuchungen zeigten, daß die Wachstumshormonausschüttung sowohl durch dopaminerge, serotonerge und insbesondere noradrenerge Neurone stimulierend beeinflusst werden (62/94/108/127/142/145/161).

Tierexperimentelle Untersuchungen (63/139) weisen auch auf eine enge Verflechtung zentraler adrenerger Systeme mit Hirnregionen hin, die die Cortisol-Sekretion beeinflussen. Werden diese adrenergen Strukturen durch einen PNMT-Inhibitor (PNMT = Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase; Enzym zur Umwandlung von NA in Adrenalin (A)) blockiert, kommt es zu einem Cortisol-Anstieg, vermutlich über eine erhöhte Sekretion von CRH (Cortisol Releasing Hormon). Es ergaben sich auch Hinweise für einen inhibitorischen Einfluß der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse auf die STH-Sekretion (114/137).

Adrenalin-gesteuerte Transmittersysteme des ZNS und deren Einfluß auf die Regulation des Hirnstoffwechsels rückten erst relativ spät in das Blickfeld der Wissenschaft, da sie relativ schmale und regional begrenzte Anteile der gesamten katecholaminergen Neurone umfassen (103). Untersuchungen von Terry et al (153) mit Adrenalin bzw. Inhibition des Adrenalin-Anabolismus bei Ratten deuten nach deren Meinung auf eine Beteiligung des Adrenalins an spontanen STH-Ausschüttungen hin. Nach Meinung von Loftus et al (103) ist Adrenalin mit großer Wahrscheinlichkeit ein zentraler Neurotransmitter, wobei dessen Rolle als alpha-adrenerger Agonist durch Arbeiten von U'Prichard et al (156/157) belegt ist.

Bei Untersuchungen über die Funktion zentraler katecholaminerger Rezeptoren kristallisierte sich deren Bedeutung bei der Regulation der STH-Sekretion heraus. Es ließ sich nachweisen, daß zahlreiche Stimuli, wie Insulin-Hypoglykämie und Arginin, die eine STH-Ausschüttung hervorrufen, über zentrale alpha-2-adrenerge Rezeptoren wirken (10/20/78/159/160). Ergänzend sei angeführt, daß zentrale beta-

Rezeptoren nach heutigem Wissensstand einen eher inhibitorischen Effekt auf die Regulation der STH-Sekretion haben (2/19/24/79/124/148).

Insgesamt stellt die Regulation der Wachstumshormonausschüttung ein komplexes Zusammenspiel von Transmitter- und Co-Transmitter-Systemen sowie von anderen Faktoren dar, das auch heute noch nicht vollständig aufgeklärt ist (114).

1.3 Physiologische Einflüsse auf die STH-Sekretion

In der Planung und Beurteilung von STH-Stimulationstests ist es wichtig, physiologische Faktoren zu berücksichtigen, die die STH-Sekretion beeinflussen können. In zahlreichen Studien der letzten Jahre wurden weitere Erkenntnisse darüber gewonnen.

Beim Erwachsenen finden sich spontane STH-Anstiege bis zu 60 ng/ml, insbesondere während der ersten Nachtschlafstunden (57/93). Untersuchungen von Parker und Rossmann (130/131) ließen allerdings eine Altersabhängigkeit der Häufigkeit und Höhe von STH-Spontansekretionen erkennen, wobei diese während der Wachstumsphase in der Adoleszenz zunehmen und anschließend abfallen. Schlafinduzierte STH-Anstiege waren bei Personen über 50 Jahre nicht mehr nachweisbar (57). Einen weiteren physiologischen Regulationsfaktor der Wachstumshormonausschüttung stellt körperliche Aktivität dar (143). Studien von Sutton und Lazarus (149/150) konnten eine positive Korrelation zwischen STH-Sekretion und Belastungsgrad bei Fahrradergometrie nachweisen. Untersuchungen über psychischen Stress als Stimulator der STH-Ausschüttung ergaben unterschiedliche Ergebnisse (38/70/71/143/152). Für Brown und Reichlin (18) steht allerdings psychischer Stress als Modulator der STH-Ausschüttung außer Diskussion. Als weitere mögliche, physiologische Regulationsfaktoren gelten nach Ansicht vieler Autoren Glucoseabfall nach

Nahrungsaufnahme, verschiedene Aminosäuren und die sog. freien Fettsäuren (1/11/22/84/134). Reichlin et al (135) halten jedoch Einflüsse durch Glucose, Aminosäuren und freie Fettsäuren im Bereich der physiologischen Plasmaspiegel als Erklärung für spontan auftretende STH-Anstiege im Serum nicht für möglich.

Viele Untersuchungen bei Frauen zeigten einen Einfluß des weiblichen Hormonzyklus auf die STH-Sekretion. Zusammenfassend fand sich eine Tendenz, daß in der Phase nach Ovulation die stimulierte STH-Sekretion höher ist als zum Zeitpunkt der Menstruation (58/112/122). Andere Studien (66/111/146) ließen eine verminderte STH-Sekretion in der Postmenopause erkennen.

Abschließend ist zu bemerken, daß Faktoren wie Lebensalter, körperlicher und psychischer Stress, Schlaf, Stoffwechselvorgänge und weiblicher Hormonzyklus bei STH-Stimulationsversuchen zu berücksichtigen sind.

1.4 Darstellung verschiedener STH-Stimulationstests

Eine große Anzahl von Untersuchungen über die Sekretion von STH haben sich der verschiedensten spezifischen und unspezifischen Stimuli bedient.

Am Anfang standen Versuche mit dem Insulin-Hypoglykämie-Test (81/138), bei dem die Höhe des zur Stimulation notwendigen Blutglucoseabfalls die entscheidende Rolle spielt. Die STH-Antwort wird dabei über alpha-adrenerge Rezeptoren stimuliert (153).

Weiterhin zu erwähnen ist Apomorphin, das strukturell dem Dopamin gleicht und selektiv sowie direkt auf dopaminerge Neuronen wirkt (53). Amphetamin, ein indirektes Sympathomimetikum, führt zur Ausschüttung von NA und DA, daneben verhindert es die Wiederaufnahme der Neuroamine an der Synapse und hemmt die hirneigene MAO (Monamin-Oxidase; Enzym zum Abbau der biogenen Amine) (34/69/99/100). Auch

L-Dopa wurde als Stimulator für die STH-Ausschüttung benutzt (16). Aufgrund vielfacher Untersuchungen wird heute angenommen, daß dessen Wirkung im wesentlichen durch Umwandlung in DA zustande kommt (41/42/69). Zusätzlich spielt der Umbau in NA eine gewisse Rolle; auch eine Beeinflussung des Serotoninstoffwechsels wurde beobachtet (23). Außerdem sei noch die Aminosäure Arginin erwähnt, die zur Stimulation des STH benutzt wurde (120/121/122).

In dieser Studie erfolgte die Stimulation der STH-Sekretion mit dem schon lange als Antihypertonikum bekannten Clonidin (Catapressan^R), einem Imidazolinderivat. Tierexperimentelle Untersuchungen von Anden et al (5) an Ratten ergaben, daß Clonidin direkt am alpha-adrenergen Rezeptor stimuliert. Kobinger et al (90) postuliert für Clonidin sowohl einen prä- wie auch postsynaptischen Angriffspunkt am alpha-2-adrenergen Rezeptor. Der Wirkort scheint dabei dosisabhängig zu sein, wobei die STH-Ausschüttung nach Stimulation mit Clonidin mit höchster Wahrscheinlichkeit durch dessen postsynaptischen Effekt hervorgerufen wird (140). Bestätigt wurden diese Befunde durch Experimente an Pavianen und Ratten mit alpha-2-adrenergen Rezeptorenblockern, wie Piperoxan und Yohimbin, nach deren Verabreichung die STH-Antwort auf Clonidin unterdrückt werden konnte (95/116). Terry et al glauben allerdings nach Zusammenfassung der Forschungsergebnisse über Clonidin auch an dessen Wirkung auf alpha-adrenerge Rezeptoren, die auf Adrenalin ansprechen (153/154/155).

Von besonderem Interesse für die biologische Psychiatrie waren neuroendokrinologische Studien mit STH-Stimulationstests bei depressiven Patienten. Viele Untersuchungen mit dem Insulin-Hypoglykämie-Test zeigten bei unipolar endogenen, depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und zu depressiven Erkrankungen anderer Genese eine signifikant erniedrigte STH-Ausschüttung (28/29/43/44/50/72/73/126/141). Es sei hier allerdings erwähnt, daß Koslow

et al (92) keinen signifikanten Unterschied zwischen endogen depressiven und gesunden Probanden fanden. Experimente mit Apomorphin ließen bezüglich der STH-Ausschüttung keinen signifikanten Unterschied zwischen depressiven Patienten verschiedener Genese und gesunden Kontrollen erkennen (29/59/104/117/119). Im Gegensatz dazu stehen Arbeiten von Ansseau et al (6/7), die jeweils eine signifikant erniedrigte Wachstumshormonausschüttung endogen Depressiver im Vergleich zu anderen depressiven Syndromen ergaben. Untersuchungen von Langer et al (100) mit Amphetamin zeigten ebenfalls eine signifikant geringere STH-Stimulation endogen depressiver Patienten gegenüber Kontrollen, während andererseits neurotisch und reaktiv Depressive eine signifikant höhere STH-Ausschüttung aufwiesen. Spätere Arbeiten von Arato et al (8) bestätigten dieses Ergebnis.

Einer reduzierten STH-Sekretion endogen Depressiver nach Amphetamin können zwei Ursachen zugrunde liegen: a) ein Katecholamindefizit in der Synapse oder b) eine reduzierte Empfindlichkeit postsynaptischer alpha-2-adrenerger Rezeptoren. Eine reduzierte Empfindlichkeit des dopaminergen Rezeptors ist wahrscheinlich aufgrund der durchgeführten Apomorphin-Stimulationstests (siehe oben) nicht anzunehmen.

Während man früher infolge der Beobachtungen mit Reserpin und der Wirkungsweise der Antidepressiva bzw. MAO-Hemmer allein die sog. "Amin-Defizit-Hypothese" in das Zentrum der biologisch-psychiatrischen Depressionsforschung stellte, wurden in den letzten Jahren zunehmend Rezeptorempfindlichkeitsveränderungen an den neuronalen Synapsen im Zusammenhang mit Depression und antidepressiven Mechanismen diskutiert (112). An dieser Stelle sei nochmals auf die einleitend erwähnte verzögerte stimmungsaufhellende Wirkung der Antidepressiva verwiesen, obwohl sich die Konzentration des NA an der zentralen Synapse schon nach kurzer Zeit erhöht. Auf der Basis einer defekten alpha-2-adrenergen Rezeptorensensibilität sollte wegen der Feed-Back-

Regulation des NA eine erhöhte Konzentration von MHPG (3-Methoxy-4-hydroxy-Mandelsäure; Hauptabbauprodukt der Katecholamine) im Liquor gefunden werden, und nicht eine erniedrigte, wie bei einem angenommenen Amin-Defizit. Dies konnte tatsächlich von Vestergaard et al (158) demonstriert werden. Es sei aber angefügt, daß die Untersuchungen der NA-Konzentrationen, bzw. der NA-Metabolite im Liquor, Blut oder Urin bei depressiv Erkrankten nicht immer einheitlich waren (46/64/66/111).

Um einen weiteren Einblick in den Funktionszustand postsynaptischer alpha-2-adrenerger Rezeptoren bei psychiatrischen Patienten zu erhalten, wurden zahlreiche Arbeiten mit Clonidin durchgeführt. Dieses Pharmakon ist ein alpha-2-adrenozeptor Agonist, das die STH-Sekretion über seinen Angriffspunkt am postsynaptischen alpha-2-adrenergen Rezeptor steuert (siehe Seite 9). Matussek et al (111) konnten bei STH-Stimulationsversuchen mit Clonidin nachweisen, daß endogen depressive Patienten eine signifikant geringere STH-Antwort auf Clonidin zeigten als depressiv Erkrankte anderer Genese oder gesunde Kontrollen. Dieses Ergebnis konnte von zahlreichen anderen Arbeitsgruppen in den letzten Jahren bestätigt werden (6/15/31/35/101/113/146). Matussek wie auch die anderen Autoren führten die reduzierte STH-Antwort bei endogen Depressiven auf eine verringerte postsynaptische alpha-2-adrenerge Rezeptorensensibilität zurück (111/114). Auch Arbeiten von Laakamnn et al (96) mit dem DMI-STH-Stimulationstest deuten in diese Richtung. Checkley et al (34) interpretierten die Ergebnisse ihrer Cortisolbefunde nach Stimulation mit Amphetamin bei depressiv Erkrankten in gleicher Weise.

Zusammenfassend erscheint es erforderlich, mögliche Veränderungen der Rezeptorensensibilität in die Überlegungen über die Ursachen der depressiven Erkrankungen miteinzubeziehen. Sicherlich ist es aber notwendig, abzuklären, welche weiteren Faktoren und Mechanismen die Sensibilität der alpha-2-adrenergen Rezeptoren beeinflussen können.

1.5 Genetik und biologische Merkmale endogener Psychosen

Die Suchenach biologischen Merkmalen (engl. Marker) endogener Psychosen ist zu einem wichtigen Thema der psychiatrischen Forschung geworden. Unter diesem Begriff wurden ursprünglich nur mit biochemischen und immunologischen Methoden meß- und quantifizierbare Komponenten im Blut bezeichnet, die sich mit möglichst weitgehender Spezifität und Sensitivität regelhaft im Zusammenhang mit bestimmten, genetisch determinierten Merkmalen nachweisen lassen (82). Wenn dieses Merkmal aus einer Krankheit besteht, spricht man von einem Krankheitsmarker. Der Marker muß keine direkte Beziehung zur Ätiologie oder Pathophysiologie der durch ihn angezeigten Krankheit haben. Die Genorte für den Marker und für die entsprechende Krankheit müssen lediglich eng benachbart sein (65). Ein Merkmal, das mit dem Krankheitsstadium variiert und im symptomfreien Intervall nicht nachweisbar ist, und somit die Intensität eines Krankheitsbildes widerspiegelt, wird als State-Marker bezeichnet. Ein invariantes Merkmal ohne direkte Beziehung zur Pathogenese einer Erkrankung wird Trait-Marker genannt (82): (In Ermangelung entsprechender prägnanter deutscher Begriffe müssen im Folgenden die englischen Bezeichnungen beibehalten werden.)

Matussek und andere Autoren (32/39) sind der Meinung, daß die Suppression von STH nach Stimulation mit Clonidin ein Trait-Marker (Wesens-, Persönlichkeitsmerkmal) für die endogene Depression sein könnte, wobei Matussek eher an einen Vulnerabilitäts-Marker denkt (114). Dieser Begriff entwickelte sich aus der Zwillings- und Familienforschung. Man versteht darunter einen Dispositionsfaktor, da sich zeigte, daß offensichtlich nicht die Krankheit, sondern nur die Disposition zur Krankheitsmanifestation genetisch determiniert ist (82). Die Subsensitivität zentraler alpha-2-adrenerger Rezeptoren bzw. die damit verbundene vermin-

derte STH-Sekretion nach Clonidin könnte ein solcher möglicher Vulnerabilitäts-Marker für die endogene Depression sein. Überlegungen in diese Richtung sind Ausdruck für den Einfluß der klinischen Genetik auf die Denkmodelle zur Pathogenese der endogenen Psychosen.

Die genetische Beeinflussung zentraler katecholaminerger Transmittersysteme wurde von mehreren Autoren untersucht und bestätigt (12/36/103/136). Unter direkter genetischer Kontrolle stehen sicherlich die Enzyme des Katecholaminstoffwechsels (36), die Dichte katecholaminerger Neuronen bestimmter Hirnregionen (136) und die Steuerung der Rezeptoren katecholaminerger Neurotransmitter (12). Tierexperimentelle Untersuchungen zweier Rattenstämme (Fisher 344 und Buffalo-Ratten) zeigten, daß die Anzahl der alpha-2-adrenergen Rezeptoren im Hirnstammgebiet und Hypothalamus genetisch determiniert zu sein scheinen (156/157). Die alpha-2-adrenergen Rezeptoren spielen auch eine Rolle im Rahmen der Pathogenese der arteriellen Hypertension. Dabei weisen ebenfalls Untersuchungen aus der Familien- und Zwillingsforschung auf eine starke genetische Determination der Hypertension und der endogenen Depression hin, also zweier Krankheiten, an deren Pathophysiologie die zentralen alpha-2-adrenergen Rezeptoren beteiligt zu sein scheinen. Zahlreiche Studien haben sich mit dieser Problematik beschäftigt (25/52/123/166). Nurnberger et al (128) wiesen anhand einer Zwillingsstudie auf, daß auch die STH-Sekretion nach Stimulation mit Amphetamin genetisch determiniert ist, während andererseits die durch Amphetamin induzierte NA-Ausschüttung keinen entscheidenden Einfluß auf die Wachstumshormonsekretion zu haben schien. Die hohe Konkordanz der STH-Sekretion bei eineiigen Zwillingen könnte diesen Stimulationstest nach Meinung der Autoren (128) zur Charakterisierung angeborener neurochemischer Unterschiede sinnvoll machen.

Untersuchungen am Menschen erfolgten auch mit zellulären Elementen des Blutes, da diese als gut untersuchbare und geeignete Modelle gelten, deren Rezeptorensystem Rückschlüsse auf die Anatomie und den Funktionszustand zentraler Rezeptoren zulassen (82). Propping und Friedl (133) wiesen bei gesunden ein- und zweieiigen Zwillingen nach, daß der Faktor beta-max., der ein Maßstab für die Dichte von Rezeptoren an der Synapse ist, in Thrombozyten offensichtlich genetisch determiniert, wie es auch für die LDL-Rezeptoren in Zwillingsuntersuchungen nachgewiesen werden konnte. Diese Untersuchungen wurden mit Yohimbin, einem pharmakologischen alpha-2-adrenergen Rezeptoren-Blocker durchgeführt. Bei der Beurteilung des Funktionszustandes zentraler adrenerger Rezeptoren müssen aber sicherlich noch weitere Faktoren berücksichtigt werden. So berichteten Matussek et al (111) über einen möglichen Einfluß von Alkohol auf den STH-Stimulationstest mit Clonidin. Probanden, die angaben, regelmäßig mehr als 1 l Bier/Tag zu trinken, wiesen eine supprimierte STH-Antwort nach Clonidin auf. Interessanterweise berichteten Winokur et al (164/165) über eine enge Beziehung zwischen Alkoholismus und verschiedenen depressiven Syndromen bei ihren Versuchen einer Klassifikation depressiver Erkrankungen anhand der Familienanamnese. Es zeigte sich dabei eine Gruppe depressiver, unipolarer Patienten, in deren Familiengeschichte gehäuft Alkoholkrankheit vorlag. Epidemiologische Studien von Helgason et al (80) wiesen Verbindungen zwischen Alkoholmißbrauch und depressiven Syndromen ebenfalls nach. Untersuchungen von Kaij et al (86) an eineiigen Zwillingen, die nach der Geburt getrennt von ihren biologischen Eltern aufwuchsen und von nichttrinkenden Adoptiv-Eltern aufgezogen wurden, zeigten eine Inzidenzrate von 71 % für Alkoholmißbrauch, wenn auch die biologischen Eltern alkoholkrank waren. Auch neuere Untersuchungen von Goodwin et al (67) sprechen für eine mögliche genetische Prädisposition zum Alkoholismus.

1.6 Alkohol und Noradrenalin-Stoffwechsel

Akuter und chronischer Alkoholgenuß scheint den Stoffwechsel der zentralen Katecholamine zu verändern, wobei es allerdings sehr schwierig ist, die einzelnen spezifischen Effekte zu interpretieren (151). Ellingboe et al (48) berichteten über Versuche bei Ratten, bei denen nach Inhibition der Katecholaminsynthese mittels alpha-Methyl-p-Tyrosin (Inhibitor der Tyrosinhydroxylase) durch Alkoholgabe dennoch eine Zunahme des NA-Umsatzes ohne Effekt auf Dopamin erreicht werden konnte. Andere Versuche bei Ratten ergaben nach 21-tägigem Genuß von 15 %igem Alkohol eine Erhöhung von NA und DA im ZNS (118). Liljequist et al (102) berichteten über ähnliche Ergebnisse. Es entstand die Hypothese eines erhöhten NA-Stoffwechsels im ZNS unter Alkoholeinfluß (88/89). Auch während der Entzugsphase nach längerer Alkoholgabe wurden im Tierexperiment Veränderungen des NA-Stoffwechsels beobachtet (115). Die einzelnen Ergebnisse sind aber sehr unterschiedlich. Die formulierte Hypothese einer möglichen Verarmung der NA-Konzentration während des Entzugs (13) wird unterstützt durch Beobachtungen im Tierversuch. Stoffe, die die endogene Katecholamin-Synthese erhöhen, linderten die Entzugssymptomatik, während eine pharmakologische Inhibition die Entzugerscheinungen verstärkte (37/48/167). Untersuchungen von Ackenheil et al (3) zeigten eine Erhöhung des MHPG im Liquor sowie eine erhöhte Ausscheidung von Noradrenalin und Adrenalin im Urin von Patienten im Entzugsdelir, was nach deren Meinung die Hypothese eines erhöhten NA-Stoffwechsels im Delir unterstützt.

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob Alkohol auch einen Einfluß auf die zentralen adrenergen Rezeptoren ausübt. Chalmers et al (30) berichteten über eine verminderte STH-Ausschüttung nach Insulin-Hypoglycämie bei Alkoholikern. Auch Matussek et al (111) beobachteten eine supprimierte STH-Sekretion nach Clonidin bei Probanden,

die angaben, regelmäßig Alkohol zu trinken (siehe oben). French et al (60/61) sprachen von einer noradrenergen Rezeptor-Subsensitivität während einer längeren Alkoholeinnahme. Hunt et al (83) allerdings glaubten nicht an eine Änderung der zentralen adrenergen Rezeptoren unter chronischem Alkoholgenuß, da sie bei alkoholabhängigen Ratten keine Veränderung der alpha- und beta-adrenergen Rezeptorbindung in katecholaminergen Neuronen im ZNS feststellen konnten. Dennoch postulierten Borg et al (13), unter der Annahme einer durch Alkohol erhöhten Freisetzung von NA an der Synapse, daß eine reziproke Sensibilitätsminderung der adrenergen Rezeptoren vorliegen müsse (siehe auch bei Ackenheil et al (3)).

Aufgrund der durchgeführten Studien ergibt sich noch eine weitere interessante Fragestellung: Gibt es möglicherweise ein genetisch beeinflusstes, biochemisches oder neuroendokrinologisches Korrelat für die beobachtete Häufung von Alkoholmißbrauch in Familien? Kiianama et al (88) berichteten über einen nicht erzwungenen erhöhten Alkoholkonsum nach Zerstörung bestimmter noradrenerger Bahnen im Gehirn beim Tierexperiment. Borg et al (13) konnten einen erniedrigten MHPG-Spiegel im Liquor gesunder Probanden nachweisen, von denen Angehörige erster Ordnung Probleme mit Alkohol hatten. Sie formulierten die Hypothese einer genetisch beeinflussten Minderaktivität des noradrenergen Systems als vorstellbare Disposition zur Alkoholkrankheit. Im Rahmen dieser These würde die Einnahme von Alkohol zur Kompensation dieser angenommenen Minderaktivität beitragen.

An dieser Stelle muß allerdings betont werden, daß es sich hier um Hypothesen handelt, deren Absicherung durch entsprechende Studien nur teilweise gelungen ist, und daß immer wieder über kontroverse Testergebnisse berichtet wird.

1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung

Aufgrund der bisherigen Ausführungen und dargestellten Untersuchungsergebnisse kann folgendes festgestellt werden: Eine verminderte STH-Sekretion nach Stimulation mit Clonidin ist bei der endogenen Depression zu beobachten. Als Ursache wird eine reduzierte postsynaptische alpha-2-adrenerge Rezeptorsensibilität angenommen. Allerdings scheinen weitere Faktoren, wie z. B. Alkohol, Einfluß auf die zentrale Rezeptorsensibilität auszuüben.

Schon in früheren Untersuchungen mit dem Clonidin-STH-Stimulationstest (111) fiel auf, daß Probanden mit einem regelmäßigen Alkoholkonsum über 1 Liter Bier täglich gehäuft STH-Sekretions-Maxima < 5 ng/ml aufwiesen. Allerdings ergaben sich in letzter Zeit auch Hinweise für eine genetische Determination der STH-Sekretion.

Zur STH-Stimulation in vorliegender Studie wurde Clonidin, ein alpha-2-adrenerger Agonist herangezogen. Es sollte damit die Empfindlichkeit der alpha-2-adrenergen Rezeptoren bei regelmäßig Alkohol-trinkenden Probanden, die nach WHO-kriterien (47) keine Alkoholiker waren, untersucht werden.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Wie hoch ist der prozentuale Anteil männlicher bzw. weiblicher Probanden, die über längere Zeit regelmäßig über 1 Liter Bier oder entsprechende Mengen Alkohol trinken, mit einer STH-Stimulation nach Clonidin < 5 ng/ml?
2. Verändert sich die STH-Stimulation nach Clonidin im Verlauf einer mindestens vier Wochen dauernden völligen Alkoholabstinenz bei diesen Probanden?
3. Gibt es Geschlechtsunterschiede im Verhalten der STH-Stimulation nach Clonidin bei diesen Probandengruppen?
4. Abschließend soll die Frage diskutiert werden, ob die STH-Stimulation nach Clonidin eher vom Alkoholkonsum oder von genetischen Einflüssen bestimmt wird?

2. METHODIK

2.1 Männliche Probanden

Die männlichen Testpersonen setzten sich aus neun Männern im Alter zwischen 25 und 37 Jahren zusammen (Altersdurchschnitt $28 \pm 3,94$ Jahre). Es handelte sich um Medizinstudenten oder Ärzte, die angaben, über längere Zeit mehr als 1 Liter Bier oder andere Alkoholika in äquivalenter Menge regelmäßig täglich zu trinken. Der Konsum dieser Alkoholmenge sollte mindestens schon für ein halbes Jahr vorliegen. Aus der Tabelle 1 (Seite 20) ist zu entnehmen, daß diese Kriterien bei allen Probanden übertroffen wurden. Aber eine Alkoholkrankheit im Sinne der WHO-Definition (ICD Nr. 303) (47) lag bei keiner Testperson vor.

Der Aufnahme der Probanden in die Untersuchungsgruppe ging eine eingehende körperliche Untersuchung voraus. Als Ausschlusskriterien wurden folgende organische Erkrankungen festgestellt: Endokrinologische Erkrankungen, z. B. Schilddrüsenfunktionsstörungen, Stoffwechselerkrankungen z. B. Diabetes mellitus, sowie kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich eines medikamentös behandelten Hypertonus. Das Körpergewicht durfte 25 % des Normalgewichtes nicht übersteigen. Besonderes Augenmerk wurde auf den Funktionszustand der Leber gelegt, wobei in keinem Fall sowohl klinisch wie laborchemisch eine Leberfunktionsstörung vorlag. An Blutuntersuchungen wurden folgende Laborwerte bestimmt: BSG, Blutbild, Differentialblutbild, Nüchternblutzucker, Elektrolyte, Nierenfunktionswerte, Urinstatus sowie Leberenzyme (GOT, GPT, gamma-GT) und Bilirubin. Daneben erfolgten an weiteren technischen Untersuchungen die Messung des Ruheblutdrucks nach RIVA-ROCCI, ein EKG sowie ein EEG. Mit dem MMPI-Fragebogen (147) wurde versucht, die Persönlichkeitsstruktur der jeweiligen Testpersonen zu erfassen. Abgesehen von Proband Nr. 1 (erhöhter D-Wert) ergaben sich bei den anderen Testpersonen keine Hinweise auf eine depressive Persönlichkeitsstruktur oder andere psychische Auffälligkeiten. Allerdings wurde auf eine Erhebung der

Familienanamnese bezüglich depressiver Erkrankungen oder Alkoholismus verzichtet.

Alle Testpersonen wurden für die Teilnahme bezahlt und über den Sinn und Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Für die Dauer des Versuchs hatten sich die Probanden verpflichtet, auf jeglichen Alkoholkonsum zu verzichten. Die erteilten Anweisungen umfaßten das Verhalten vor jedem Versuchstag sowie die Versuchsdauer, die maximal 37 Tage betrug. Sieben Probanden wurden jeweils einer Untersuchung vor und zwei Untersuchungen während der Alkoholkarenz unterzogen (zwischen dem 14. bis 17. Tag und zwischen dem 30. bis 37. Tag der Versuchsdauer). Zwei Testpersonen konnten aus technischen Gründen während der Alkoholkarenz nur an einer Untersuchung teilnehmen (Proband Nr. 8 am 37. Tag, Proband Nr. 9 am 30. Tag).

Mindestens vier Wochen vor und während der Versuchsphase nahm keiner der Testpersonen Medikamente ein.

Tabelle 1: Beschreibung der männlichen Probandengruppe

Nr.	Name	Alter	Bierkonsum in l/Tag	Zeitdauer Bierkonsum	Besonder- heiten	Gewicht/ Größe
1	M. A.	27	1 - 1,5	5 Jahre	MMPI D- Wert 75	64 kg/164 cm
2	U. G.	26	1 - 1,5	3 Jahre	-	77 kg/193 cm
3	J. H.	25	1,5	8 Jahre	-	68 kg/175 cm
4	M. H.	25	1,5	8 Jahre	-	78 kg/180 cm
5	P. K.	27	2	10 Jahre	-	82 kg/183 cm
6	P. P.	25	1,5 - 2	5 Jahre	-	73 kg/173 cm
7	P. S.	27	3	9 Jahre	-	86 kg/186 cm
8	E. R.	37	1,5	10 Jahre	-	80 kg/186 cm
9	R. H.	33	2	10 Jahre	-	68 kg/179 cm
Mittelwert/	28	1,46	7,56	73,1	179,8	
Standard- abweichung	$\pm 3,94$	$\pm 0,73$	$\pm 2,6$	$\pm 6,3$	$\pm 8,5$	

2.2 Weibliche Probanden

Die Gruppe der weiblichen Testpersonen bestand aus sechs Frauen im Alter zwischen 23 und 43 Jahren (Altersdurchschnitt $31,3 \text{ Jahre} \pm 6,8$). Die Versuchsgruppe setzte sich aus Medizinstudentinnen, Medizinisch-technischen Assistentinnen sowie einer Sekretärin zusammen. Die Aufnahmebedingungen entsprachen den Kriterien der männlichen Probanden. Auch hier betrug der tägliche regelmäßige Alkoholkonsum wenigstens 1 Liter Bier oder Wein in äquivalenter Menge, die Zeitdauer der Alkoholaufnahme mußte ebenfalls mindestens ein halbes Jahr betragen (siehe Tabelle 2 Seite 22). Die angegebene durchschnittliche Menge an Bier und Wein ($0,8 \text{ l} \pm 0,5$) sowie die durchschnittliche Zeitdauer der Alkoholeinnahme ($3,4 \text{ Jahre} \pm 1,9$) lagen insgesamt jedoch deutlich niedriger als bei den Männern (siehe Tabelle 1, Seite 20). Eine Alkoholkrankheit im Sinne der WHO-Definition bestand bei keiner Testperson.

Vor Durchführung des Tests erfolgten die gleichen körperlichen und technischen Untersuchungen wie bei den Männern. Es galten ebenfalls dieselben Ausschlußkriterien (siehe Seite 18 und 19).

Bei der Festsetzung des Untersuchungstages wurde nur auf die Einhaltung des Zeitintervalls der Untersuchungsreihe geachtet, eine Berücksichtigung des weiblichen Hormonzyklus fand nicht statt. Die Versuchsdauer betrug bei den Frauen maximal 30 Tage, alle sechs Probandinnen wurden einer Untersuchung vor und zwei Untersuchungen während der Alkoholkarenz unterzogen (zwischen dem 13. und 15. Tag und zwischen dem 28. und 30. Tag der Abstinenz).

Bezüglich des Hormonzyklus wurde am Untersuchungstermin lediglich der Zyklustag, berechnet nach der jeweiligen Zykluslänge, registriert (siehe Tabelle 4 Seite 37). In einem Fall (Prob. Nr. 15) konnte der Zyklustag nicht berechnet werden, da sich eine Zyklusunregelmäßigkeit (Amenorrhoe) eingestellt

(Fortsetzung Seite 23)

Tabelle 2: Beschreibung der weiblichen Probandengruppe

Nr.	Name	Alter	Bierkonsum in l/Tag	Zeitdauer Bierkonsum	Besonder- heiten	Gewicht/ Größe
10	A. E.	35	1 (Bier)	3 - 4 Jahre	-	58 kg/168 cm
11	B. L.	23	1 (Bier)	2 Jahre	Kontra- zeptivum	55 kg/172 cm
12	I. O.	43	1/2 - 3/4 (Wein)	5 Jahre	-	57 kg/163 cm
13	E. S.	30	3/4 (Wein)	3 Jahre	-	59 kg/167 cm
14	H. S.	29	1/2 - 3/4 (Wein)	3 - 4 Jahre	-	66 kg/170 cm
15	M. S.	28	1,5 - 2 (Bier)	6 Jahre	Amenorrhoe nicht ge- klärter Genese	52 kg/164 cm
Mittelwert/	31,3	0,8	3,4			57,8 167,3
Standard- abweichung	$\pm 6,8$	$\pm 0,5$	$\pm 1,9$			$\pm 4,7$ $\pm 3,4$

hatte. Grundsätzlich waren Kontrazeptiva erlaubt, wurden aber nur von einer Probandin (Nr. 11) eingenommen. Eine sonstige Medikation lag bei keiner Testperson vor.

Der MMPI-Fragebogen zeigte in keinem Fall auffällige, psychische Persönlichkeitsmerkmale. Auch hier wurde auf die Erhebung einer Familienanamnese bezüglich depressiver Erkrankungen oder Alkoholismus verzichtet.

Das weitere Procedere entsprach der männlichen Gruppe.

Alle weiblichen Versuchspersonen wurden ebenfalls bezahlt und verpflichteten sich zu einer absoluten Alkoholkarenz während der Versuchsdauer.

2.3 Versuchsablauf

Entsprechend früheren Untersuchungen von Matussek et al (111) wurde der Versuchsablauf wie folgt durchgeführt:

Am Vortag der jeweiligen Untersuchung mußte die letzte Mahlzeit vor 22 Uhr eingenommen werden. Danach war eine strikte Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz vorgeschrieben, auch Rauchen war nicht erlaubt. Der Nachtschlaf sollte mindestens sieben Stunden betragen, die Einnahme von Schlafmitteln erfolgte in keinem Fall.

Der erste Untersuchungstag wurde am Tag nach der letzten Alkoholaufnahme angesetzt. Der zweite Untersuchungstag während der alkoholfreien Zeit lag bei den Männern zwischen dem 14. und 17. Tag, bei den Frauen zwischen dem 13. und 15. Tag. Der dritte Untersuchungstag fand bei den männlichen Probanden zwischen dem 30. und 37. Tag, bei den Probandinnen zwischen dem 28. und 30. Tag der Alkoholabstinenz statt.

Die Versuchspersonen erschienen um 8 Uhr in der Klinik, wobei die Anfahrt mit öffentlichen Verkehrsmitteln erfolgen sollte, um psychischen Stress und erhöhte körperliche Aktivität zu vermeiden. Nach Ankunft wurden die Probanden auf einer Forschungsstation in speziellen Untersuchungszimmern untergebracht, die während der

gesamten Untersuchungszeit ausreichend Ruhe gewährleisten sollten. Die gesamte Untersuchung wurde im Liegen durchgeführt. Die Testpersonen unterstanden einer ständigen Überwachung, um sie am Einschlafen zu hindern und eventuell auftretende Nebenwirkungen des Clonidins frühzeitig zu erkennen. Als Antidot lag Prişcol (Tolazolin^R) bereit. Der venöse Zugang wurde mittels Punktion einer Vena cubitalis geschaffen. Dazu verwendet wurde das Medicut-System, das zwischen den Blutentnahmen mit einem Braunülenstopfen verschlossen wurde. Durch Einspritzen von 0,5 - 1 ml heparinisierter Kochsalzlösung (500 IE Heparin/100 ml 0,9 % NaCl-Lösung) in die Kanüle nach jeder Blutabnahme konnte diese offengehalten werden. Die Blutentnahmen erfolgten zur Bestimmung von STH und Blutglucose. Die Abnahmezeiten und die notwendigen Blutvolumina können nachfolgendem Schema entnommen werden:

Zeit (min.)	-60	-30	0	15	30	45	60	75	90	105	120
HGH (ml)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Glucose (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Jeweils fünf Minuten vor der Blutentnahme wurde Puls und Blutdruck gemessen. Die erste Blutentnahme wurde unmittelbar nach dem Legen des Medicuts durchgeführt, d. h. zum Zeitpunkt - 60 Minuten. Die zweite Blutentnahme erfolgte 30 Minuten nach Legen des Medicuts, die dritte zum Zeitpunkt 0. Die STH-Werte dieser drei Blutproben dienten zur Bestimmung des Basiswertes des Wachstumshormons.

Die Injektion von 1 Ampulle Clonidin (Catapressan^R; 150 µg in 10 ml 0,9 % NaCl-Lösung) wurde zum Zeitpunkt 0 über das Medicut-System vorgenommen. Die Injektionszeit erstreckte sich über zehn Minuten, wobei eine ständige Überwachung des Kreislaufs erfolgte. Anschließend wurde im 15-Minuten-Abstand (siehe obiges Schema) Blut entnommen zur Bestimmung von STH und Glucose. Bei allen Entnahmen

wurde das Blut mit heparinisierten Monovetten vorsichtig abgenommen und bei -20°C in Eis gestellt.

Nach Abnahme der letzten Blutprobe und Entfernung des Medicuts erfolgten noch weitere Blutdruck- und Pulskontrollen. Die Testpersonen erhielten Kaffee und nach Bedarf eine Tablette Akrinor^R. Die Entlassung der Probanden war nur bei stabilen Kreislaufverhältnissen und subjektivem Wohlbefinden erlaubt. Zur besseren Beurteilung der Kreislaufsituation führten wir einen modifizierten Schellong-Test am Schluß durch.

2.4 Verarbeitung der Blutproben

Sofort nach der Abnahme wurde das Blut 20 Minuten lang in Eis gekühlt. Danach wurden die Blutproben in der Hettich-Tischzentrifuge bei 5000 U/min. 15 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde das überstehende Serum abpipettiert und in vorbereiteten Eppendorf-Gläschen bei -20°C bis zur endgültigen Bestimmung tiefgefroren. Die Mindestmenge an Serum betrug für die STH-Bestimmung 0,5 ml, wobei grundsätzlich doppelte Probenkonservierung pro Abnahme erfolgte.

2.5 Bestimmung der Blutglucosekonzentration

Zur Bestimmung der Blutglucosekonzentration wurde 1 ml Blut pro Abnahme entnommen, wovon 100 μl abpipettiert und mit der Lösung URAC^R zur Enteiweißung versetzt wurden. Nach Beendigung der Untersuchungen wurde die quantitative Bestimmung mit der GOD-Methode (162) durchgeführt. Die Reagenzien zur Glucosebestimmung stammten von der Firma Boehringer, Mannheim.

2.6 Bestimmung von Wachstumshormon

Die STH-Proben wurden im wesentlichen nach der Arbeit von Molinatti et al (125) bestimmt. Es handelt sich dabei um einen Radioimmunassay (RIA), dessen Prinzip kurz erklärt werden soll. Die notwendigen Reagenzien für die Bestimmungen wurden in einem fertigen Satz von der Firma Isotopendienst West (IDW) bezogen.

Unmarkiertes Antigen in Standardkonzentrationen oder Serumproben tritt in Konkurrenz mit radioaktiv markiertem Antigen um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers, wodurch der Anteil des an den Antikörpern gebundenen markierten Antigens verringert wird. Da hier eine chemische Gleichgewichtsreaktion besteht, liegen gebundene Radioaktivität und Antigenkonzentration im Patientenserum oder Standard in einem umgekehrten Verhältnis zueinander vor. Nach ausreichender Inkubationszeit können gebundene und freie Fraktion voneinander getrennt und die radioaktiven Proben nach Einstellung des für die betreffende Markierungssubstanz frequenzgerechten Spektrums im Szintillationsgerät gemessen werden. Die Umrechnung der gemessenen Aktivitäten in die jeweilige Maßeinheit wurde mittels einer Standardkurve vorgenommen.

Der angewandte Bestimmungsansatz bestand aus Nullwert, fünf Standardverdünnungen für die Konzentrationsbereiche 0,5/1,25/2,5/5,0 und 10,0 ng/ml, der sogenannten unspezifischen Bindung, mit Puffer 1:3 verdünnten Serumproben, sowie der Messung der Gesamtaktivität von radioaktivem Jod - 125 (sog. Totals). Nun wurde Meerschweinchen-STH-Antiserum dem Nullwert (Borat-Puffer) sowie den Standards und Serumproben hinzugefügt und anschließend diesen und den unspezifischen Bindungskontrollen lyophilisiertes Human-Serumalbumin zugesetzt. Nach sechsständiger Inkubation im Schüttelbad bei 37° C mit nachfolgender Zentrifugation (ein bis zwei Minuten) zur Vermeidung von Substanzverlusten konnte dann J-125-markiertes STH zugegeben werden. Nach erneuter 18-stündiger Inkubation wurde, wie oben beschrieben, zentrifugiert. Das

lyophilisierte Präzipitations-Antiserum wurde beigemischt, und nach einstündiger Inkubation wurde die Trennung mittels zweimaliger Zentrifugation und vorsichtigen Dekantierens des Überstandes durchgeführt.

Bei allen Bestimmungen wurden zwei Kontrollseren mitgeführt, deren Bearbeitung entsprechend zu den anderen Proben erfolgte. Die Kontrollseren waren durch Verdünnung eines Akromegalen-Serums auf 2,9 bzw. 4,9 ng/ml eingestellt. Alle Proben wurden dreifach bestimmt. Die Aktivitätsmessungen wurden zweikammerig über 120 Sekunden für jedes Röhrchen in dem Gamma Sample Counter GTL 300 - 500 der Firma WALLAC durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch ein computer-gesteuertes Verfahren nach der sog. Spline-Approximation (105). Bei dieser Methode bildet der Rechner zwischen den einzelnen Meßpunkten der aus Nullwert und Standardverdünnungen berechneten Standardkurve Abschnitte von kubischen Polynomen, wobei die Gesamtheit der Kurvenstücke die eigentliche Spline-Funktion darstellt. Dadurch wird eine optimale Kurvenglättung erreicht (105). Mit diesem Verfahren können Konzentrationsbereiche zwischen 0,1 und 10 ng/ml ausgewertet werden, wobei der höchste Empfindlichkeitsbereich zwischen 1 und 5 ng/ml liegt. Dies zwingt aber im allgemeinen zu dem auch hier vorgenommenen Verdünnen der Proben.

Wir tolerierten in der bei RIAS üblichen Weise Variationskoeffizienten bis 15 % innerhalb einer Dreifachmessung, andernfalls wurden die Bestimmungen wiederholt. In unserer Untersuchung betrug der Variationskoeffizient 7,7 % (inter-assay) bzw. 11 % (intraassay).

Wir definierten die STH-Sekretion nach Clonidin-Gabe als stimulierbar, wenn der STH-Wert über 5 ng/ml anstieg. Eine Wachstumshormonausschüttung nach Stimulation unter 5 ng/ml wurde als supprimiert bezeichnet.

Eine unspezifische Prästimulation lag vor, wenn sich zwischen dem Zeitpunkt - 60 Minuten und 0 Minuten (siehe Sche-

ma Seite 24) ein STH-Wert über 5 ng/ml fand. Bei STH-Werten über 5 ng/ml beim Zeitpunkt 0 galt der Versuch als nicht verwertbar.

2.7 Statistische Auswertungen

Die Berechnungen der Signifikanz für Unterschiede in der STH-Sekretion bei den männlichen und weiblichen Probanden vor und unter Alkoholkarenz erfolgte mit dem t-Test nach STUDENT für gepaarte Stichproben. Als signifikant galten Unterschiede mit einer Wahrscheinlichkeit von $< 5 \%$.

3. ERGEBNISSE

3.1 STH-Sekretion unter Alkoholkonsum bei männlichen Probanden

Abbildung 1 zeigt die STH-Sekretionsmaxima der einzelnen männlichen Probanden am Tag nach der letzten Alkoholaufnahme (1. Test, siehe auch Tabelle 3, Seite 30).

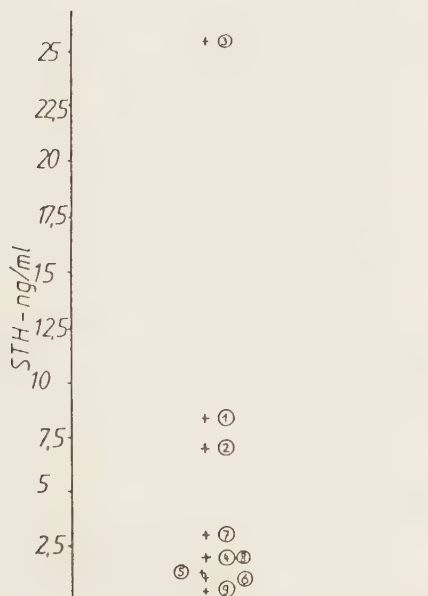


Abb. 1: STH-Sekretionsmaxima unter Alkoholkonsum bei männlichen Probanden (n = 9)

Tabelle 3: STH-Sekretionsmaxima nach Stimulation mit
Clonidin vor und nach Alkoholkarenz
(männliche Probanden)

STH-Maxima nach Clonidin (ng/ml) Zeitpunkt der STH-Messung (min)				Δ Glukose (mg%)		
Nr.	1. Test	2. Test	3. Test	1. Test	2. Test	3. Test
1	-- $\frac{8,2}{30}$ ----	-- $\frac{2,5}{30}$ ----	-- $\frac{21,1}{45}$ ----	+ 23	+ 9	+ 18
2	-- $\frac{7,0}{60}$ ----	-- $\frac{27,6}{60}$ ----	-- $\frac{2,1}{30}$ ----	+ 6	+ 9	+ 18
3	-- $\frac{25,5}{45}$ ----	-- $\frac{27,7}{45}$ ----	-- $\frac{11,6}{45}$ ----	+ 6	+ 9	+ 15
4	-- $\frac{1,8}{60}$ ----	-- $\frac{1,0}{30}$ ----	-- $\frac{1,3}{45}$ ----	+ 7	+ 16	+ 13
5	-- $\frac{1,2}{30}$ ----	-- $\frac{1,7}{30}$ ----	-- $\frac{1,5}{60}$ ----	+ 16	+ 8	+ 13
6	-- $\frac{0,9}{30}$ ----	-- $\frac{6,8}{45}$ ----	-- $\frac{0,9}{30}$ ----	+ 5	+ 13	+ 19
7	-- $\frac{2,9}{30}$ ----	-- $\frac{1,3}{45}$ ----	-- $\frac{3,5}{60}$ ----	+ 23	+ 19	+ 5
8	-- $\frac{1,8}{60}$ ----	-- - ----	-- $\frac{10,9}{60}$ ----	+ 9	-	+ 14
9	-- $\frac{0,4}{60}$ ----	-- - ----	-- $\frac{45,0}{45}$ ----	+ 8	-	+ 17
Mittelwert/ Standard- abweichung	5,5 ±8,0	9,8 ±12,4	10,9 ±12,5	11,4 ±7,2	11,8 ±4,2	14,6 ±4,2

1. Test: Tag nach der letzten Alkoholaufnahme

2. Test: zwischen dem 14. und 17. Tag der Abkholabstinenz

3. Test: zwischen dem 30. und 37. Tag der Alkoholabstinenz

Δ Glukose: Differenz zwischen maximalem Glucoseanstieg nach
Clonidin und Basalwerte

Zeitpunkt der STH-Messung: Siehe Schema Seite 24

Sechs der neun männlichen Probanden wiesen eine STH-Sekretion $< 5 \text{ ng/ml}$ nach Stimulation mit Clonidin auf. Die STH-Maxima lagen immer zwischen 30 und 60 Minuten nach Clonidin-Applikation (siehe Tabelle 3, Seite 30). Die Zeiten der Messung der STH-Plasmaspiegel sind dem Schema auf Seite 24 zu entnehmen.

Bei der Beurteilung der errechneten Mittelwerte und der Standardabweichung der STH-Maxima ($5,5 \text{ ng/ml} \pm 8,0$) muß berücksichtigt werden, daß bei der relativ geringen Anzahl der Probanden ($n = 9$) das von den anderen STH-Werten stark abweichende Sekretionsverhalten von Proband Nr. 3 zu einer erheblichen Varianz dieses Werts beiträgt.

Andererseits fiel auf, daß die Testpersonen Nr. 4 bis 9 mit dem durchschnittlich größten Alkoholverbrauch sowie dem längsten Zeitraum des Alkoholkonsums, eine supprimierte STH-Sekretion nach Clonidin zeigten, was aus Abbildung 1, Seite 29 hervorgeht (siehe auch Tabelle 1, Seite 20). Versuchsperson Nr. 3 mit der quantitativ größten STH-Ausschüttung gab zwar im Vergleich zu Proband Nr. 6 eine längere Zeitdauer der Alkoholeinnahme an, andererseits fand sich bei ihm eine geringere durchschnittliche Alkoholmenge.

Zwei weitere Testpersonen (Nr. 1 und 2) mit stimulierbarer STH-Sekretion nach Clonidin wiesen sowohl bezüglich Menge als auch Zeitdauer des Alkoholkonsums die geringsten Werte auf. Außerdem hatte Proband Nr. 1 einen erhöhten D-Wert im MMPI-Test (siehe Tabelle 1, Seite 20).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß 2/3 der Probanden am Tag nach der letzten Alkoholaufnahme eine STH-Sekretion unter 5 ng/ml zeigten; auf einen Vergleich zu einer Kontrollgruppe wird in der Diskussion Stellung genommen.

3.2 STH-Sekretionsmaxima unter Alkoholkarenz bei männlichen Probanden

Abbildung 2 zeigt die STH-Sekretionsmaxima der einzelnen Probanden unter Alkoholkarenz nach Stimulation mit Clonidin.

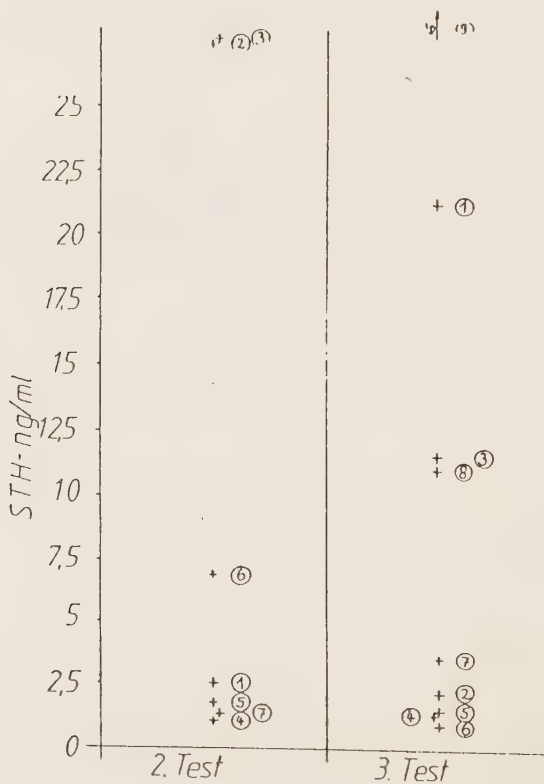


Abb. 2: STH-Sekretionsmaxima unter Alkoholkarenz bei männlichen Probanden

2. Test: zwischen dem 14. und 17. Tag der Alkoholkarenz (n = 7)

3. Test: zwischen dem 30. und 37. Tag der Alkoholkarenz (n = 9)

Am 2. Test konnten nur sieben der insgesamt neun Probanden (Nr. 1 bis 7) teilnehmen. Von diesen sieben Testpersonen wiesen vier eine STH-Sekretion < 5 ng/ml nach Stimulation mit Clonidin auf. Wie im ersten Test zeigten die Probanden Nr. 4, 5 und 7 eine Wachstumshormonausschüttung < 5 ng/ml. Von den drei Versuchspersonen mit einer Sekretion > 5 ng/ml sind zwei identisch mit denjenigen aus dem ersten Test unter Alkoholkonsum, nämlich Nr. 2 und 3. Während Proband Nr. 1 jetzt < 5 ng/ml lag, zeigte Testperson Nr. 6 eine stimulierbare STH-Sekretion (siehe auch Tabelle 3, Seite 30).

Die Bestimmung des Mittelwertes ($9,8 \text{ ng/ml} \pm 12,4$) läßt im Vergleich zum ersten Test einen leichten Anstieg der STH-Ausschüttung erkennen. Im wesentlichen ist dies aber auf die hohen Sekretionswerte der Probanden Nr. 2 und 3 zurückzuführen, was auch in der hohen Standardabweichung zum Ausdruck kommt. Im STUDENT-t-Test für gepaarte Stichproben ergibt sich kein signifikanter Unterschied für die STH-Sekretionsmaxima zwischen dem ersten und zweiten Test, d. h. vor und unter Alkoholkarenz.

Am 3. Test unter Alkoholkarenz nahmen wieder alle neun Probanden teil. Wiederum zeigten die Testpersonen Nr. 4, 5 und 7 eine Wachstumshormonausschüttung < 5 ng/ml nach Clonidinalgabe. Die Probanden Nr. 8 und 9 wiesen im 3. Test eine hohe STH-Sekretion auf. Abweichend vom 1. und 2. Test zeigte Versuchsperson Nr. 2 im 3. Test keine STH-Ausschüttung. Proband Nr. 6 war im Vergleich zum 2. Test ebenfalls nicht stimulierbar. Testperson Nr. 1 und 3 schütteten > 5 ng/ml aus (siehe auch Tabelle 3, Seite 30).

Die Berechnung des Mittelwertes ($10,9 \text{ ng/ml} \pm 12,5$) läßt wiederum einen leichten Anstieg der STH-Ausschüttung erkennen. Der hohe Wert der Standardabweichung deutet auch wieder auf eine erhebliche Streuung der einzelnen Ergebnisse hin. Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zum 1. bzw. 2. Test.

3.3 Verlauf der STH-Sekretionsmaxima vor und unter Alkoholikarenz bei männlichen Probanden

Abbildung 3 zeigt den Verlauf der STH-Sekretionsmaxima der männlichen Probanden vor und unter Alkoholikarenz.

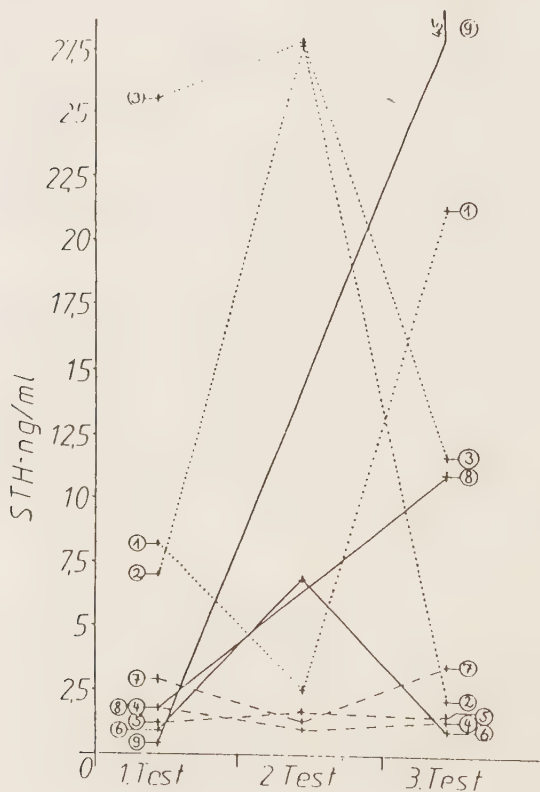


Abb. 3: Einzelverläufe der STH-Sekretionsmaxima vor und unter Alkoholikarenz bei männlichen Probanden (n = 9 bzw. n = 7)

Proband Nr. 6, 8 und 9 ———
 Proband Nr. 4, 5 und 7 - - - - -
 Proband Nr. 1, 2 und 3 ·····

Bei der Betrachtung der Einzelverläufe der STH-Sekretionsmaxima lassen sich im wesentlichen zwei Verlaufscharakteristika der Wachstumshormonausschüttung beschreiben.

Eine Gruppe aus drei Probanden (Nr. 4, 5 und 7) zeigte in allen drei Tests sowohl vor als auch unter Alkoholkarenz keine stimulierbare STH-Sekretion (siehe auch Tabelle 3, Seite 30). Weitere drei Versuchspersonen (Nr. 6, 8 und 9), die unter Alkoholkonsum eine STH-Ausschüttung < 5 ng/ml hatten, waren unter Alkoholkarenz stimulierbar. Diese beiden Verlaufscharakteristika fanden sich auffälligerweise bei allen Probanden, die den größten Alkoholkonsum oder die längste Zeitdauer der Alkoholaufnahme angaben.

Der Verlauf der STH-Maxima der Probanden Nr. 1, 2 und 3 bedarf einer gesonderten Betrachtung. Proband Nr. 3 wies in allen drei Versuchen eine relativ hohe Wachstumshormonausschüttung auf. Instabil war das Sekretionsverhalten von Proband Nr. 2, dessen STH-Werte im 1. und 3. Test < 5 ng/ml lagen, der im 2. Test aber eine sehr hohe Ausschüttung (STH 27,6 ng/ml) hatte. Umgekehrt verhielt sich das STH-Stimulationsmuster von Proband Nr. 1, der im 1. Test unter Alkoholaufnahme > 5 ng/ml lag. Im 2. Test fand sich dann eine STH-Suppression, die Stimulation mit Clonidin führte im 3. Test wiederum zu einer relativ hohen STH-Ausschüttung (21,1 ng/ml). Diese drei Probanden (Nr. 1 bis 3) wiesen bezüglich Menge und Zeitdauer des Alkoholkonsums die niedrigsten Werte auf.

Bei den neun männlichen Probanden war zu keinem Versuchszeitpunkt eine unspezifische STH-Prästimulation (Def. siehe Seite 27) aufgetreten.

3.4 STH-Sekretionsmaxima vor und unter Alkoholkarenz bei weiblichen Probanden

Abbildung 4 zeigt die STH-Sekretionsmaxima der einzelnen Probandinnen vor und unter Alkoholkarenz nach Stimulation mit Clonidin (siehe auch Tabelle 4, Seite 37).

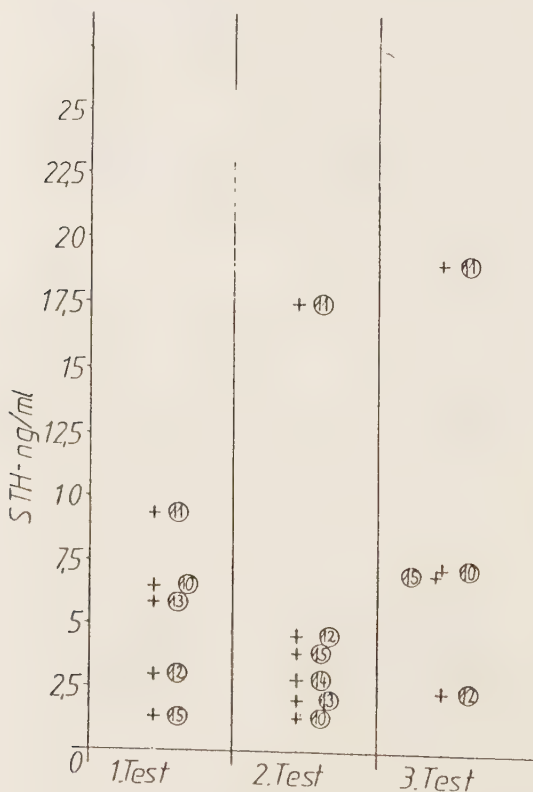


Abb. 4: STH-Sekretionsmaxima vor und unter Alkoholkarenz
bei weiblichen Probanden

1. Test: Tag nach der letzten Alkoholaufnahme (n = 5)
2. Test: zwischen dem 13. und 15. Tag der Alkoholkarenz (n = 6)
3. Test: zwischen dem 28. und 30. Tag der Alkoholkarenz (n = 4)

Tabelle 4: STH-Sekretionsmaxima nach Stimulation mit Clonidin vor und nach Alkoholkarenz (weibliche Probanden)

STH-Maxima nach Clonidin (ng/ml)				Δ Glukose (mg%)			
Unspezifische Prästimulation				Zyklistag (berechnet nach			
+ (vorhanden) / 0 (keine)				(Zykluslänge))			
Nr.	1. Test	2. Test	3. Test	1. Test	2. Test	3. Test	
10	6,4 +	1,3 +	7,2 +	+ 42 10.	+ 5 1.	+ 29 15. (28)	
11	9,3 0	17,4 0	18,9 0	+ 0 21.	+ 15 7.	+ 24 21. (28)	
12	3,0 +	4,5 +	2,4 +	+ 9 5.	+ 17 19.	+ 14 6. (28)	
13	5,8 +	2,0 +	nicht verwert- bar	+ 9 11.	+ 35 2.	+ 5 16. (30)	
14	nicht verwert- bar	2,8 +	nicht verwert- bar	+ 19 30.	+ 0 8.	+ 11 22. (30)	
15	1,3 0	3,9 +	7,0 0	+ 5 --	+ 10 --	+ 13 --	
Amenorrhoe unklarer Genese							
Mittelwert/ Standard- abweichung	5,1 ±3,1	5,9 ±6,1	8,8 ±7,0	Blut- glukose (mg%)	14,0 ±15,0	13,6 ±12,1	16,0 ±8,8

1. Test: Tag nach der letzten Alkoholaufnahme
2. Test: zwischen dem 13. und 15. Tag der Alkoholabstinenz
3. Test: zwischen dem 28. und 30. Tag der Alkoholabstinenz

Δ Glukose: Differenz zwischen maximalem Glucoseanstieg nach Clonidin und Basalwert

Unspezifische Prästimulation (Def.): Zwischen Zeitpunkt - 60 Minuten und 0 Minuten STH-Maxima über 5 ng/ml (siehe Schema Seite 24)

Die Bewertung der Ergebnisse bei den weiblichen Probanden ist aus mehreren Gründen schwierig.

Zunächst ist auf die hohe Rate an unspezifischer Prästimulation (Definition siehe Seite 27) hinzuweisen, die bei den männlichen Probanden in keinem Test nachweisbar war. Bei Versuchsperson Nr. 13 konnte das Ergebnis im 3. Test und bei Versuchsperson Nr. 14 konnten die Ergebnisse des 1. und 3. Tests nicht verwertet werden, da die STH-Werte zum Zeitpunkt 0 des Versuchsablaufs (siehe Seite 24) > 5 ng/ml lagen. Es ergibt sich daraus ein relativ niedriger Anteil verwertbarer STH-Sekretionsmaxima.

Im 1. Test waren drei von fünf verwertbaren STH-Sekretionsmaxima > 5 ng/ml (Probandin Nr. 10, 11 und 13). Im 2. Test konnten alle sechs Versuchspersonen in die Berechnungen einbezogen werden, wobei fünf Probandinnen eine supprimierte STH-Ausschüttung aufwiesen. Im dritten Test waren nur vier Ergebnisse verwertbar, wobei drei Versuchspersonen eine STH-Sekretion > 5 ng/ml hatten.

Der hohe Anteil an Prästimulationen und die niedrige Anzahl verwertbarer Ergebnisse schränkt die Beurteilung der errechneten Mittelwerte der STH-Sekretionsmaxima (1. Test: $5,1$ ng/ml $\pm 3,1$; 2. Test: $5,9$ ng/ml $\pm 6,1$; 3. Test: $8,8 \pm 7,0$; siehe auch Tabelle 4 Seite 37) erheblich ein. Bei eindrucksmäßig ansteigender Tendenz der STH-Ausschüttung im Verlauf der Versuchsreihe ergab sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Tests.

Besondere Beachtung verdient dennoch der Versuchsverlauf bei den Testpersonen Nr. 11 und 15. Probandin Nr. 11 zeigte eine stabile Stimulierbarkeit der STH-Ausschüttung auf hohem Sekretionsniveau in allen drei Tests (1. Test: $9,3$ ng/ml; 2. Test: $17,4$ ng/ml; 3. Test: $18,9$ ng/ml). Bei ihr war zu keinem Zeitpunkt eine unspezifische Prästimulation vorgelegen.

Probandin Nr. 15 war im ersten und zweiten Test nicht stimulierbar, wobei beim zweiten Versuch eine unspezifische

Prästimulation vorlag. Im 3. Test kam es zu einer Ausschüttung von 7 ng/ml nach Stimulation mit Clonidin ohne unspezifische Prästimulation. Es sei bei dieser Versuchsperson auf den relativ langen und hohen Alkoholkonsum im Vergleich zu den anderen Frauen hingewiesen.

3.5 STH-Sekretion und Blutglucose vor und unter Alkoholkarenz

In der Einleitung wurde bereits über den Blutglucosespiegel als Modulator der STH-Ausschüttung diskutiert (siehe Seite 7). Im Rahmen von STH-Stimulationstests muß deshalb der Blutglucosespiegel immer mitbestimmt werden, wobei in der vorliegenden Studie der Verlauf des Blutglucosespiegels vor und unter Alkoholkarenz von Interesse war.

In den Tabellen 3 und 4 (siehe Seite 30 und 37) sind die Einzelwerte der Blutglucoseerhöhung nach Clonidin-Gabe für alle drei Untersuchungen der männlichen und weiblichen Probanden zusammengestellt. Diese Werte errechneten sich aus der jeweiligen Differenz zwischen maximalem Blutglucosespiegel nach Clonidin-Gabe und Basiswert vor der Applikation von Clonidin. Die Ausgangswerte für die Blutglucose lagen bei allen Probanden im Normbereich.

Bei Betrachtung der Einzelwerte (siehe Tabelle 3, Seite 30 bzw. Tabelle 4, Seite 37) der jeweiligen Probanden im Verlauf der drei Testserien ergab sich offensichtlich kein systematischer Zusammenhang zwischen der Höhe des STH-Wertes und Anstieg der Blutglucose. So zeigten die Probanden Nr. 1 und 10 eine deutliche Erhöhung des Glucosewertes nur bei stimulierbarer STH-Sekretion. Bei den Versuchspersonen Nr. 8, 9, 11 und 15 kam es bei positiver STH-Ausschüttung zu einem Anstieg der Blutglucose, der jedoch geringer war als bei den Probanden Nr. 1 und 10. Andererseits fand sich bei den Testpersonen Nr. 2, 3, 6 und 13 ein eher gegenläufiges Verhalten von STH-Stimulation und Glucose im Blut. Bei den Probanden Nr. 4, 5, 7 und 12 erfolgte eine mäßige

Glucoseerhöhung bei einer Wachstumshormonausschüttung
< 5 ng/ml.

Bei der statistischen Berechnung der Blutglucose-Erhöhung aller drei Versuchsserien bei den männlichen und weiblichen Probanden ergab sich jeweils ein leichter Anstieg im Mittelwert der Blutglucose zwischen 1. und 3. Test (Männer: 11,4 mg% $\pm$ 7,2 (1. Test); 14,6 mg% $\pm$ 4,2 (2. Test); Frauen: 14,0 mg% $\pm$ 15,0 (1. Test); 16,0 mg% $\pm$ 8,8 (3. Test), was aber nicht signifikant war.

4. DISKUSSION

4.1 STH-Sekretionsverhalten nach Clonidin bei männlichen Probanden unter regelmäßigem Alkoholgenuß

Sechs von neun männlichen Probanden (= ca. 67 %) wiesen unter regelmäßigem Alkoholgenuß eine STH-Sekretion < 5 ng/ml nach Stimulation mit Clonidin auf.

In der Testanordnung sowie Durchführung war versucht worden, möglichst alle bekannten physiologischen Einflüsse auf die STH-Sekretion wie Schlaf, Lebensalter, physischer und psychischer Streß, Adipositas und Kohlenhydrat- bzw. Fettstoffwechselstörungen auszuschalten.

Wie stellt sich das STH-Sekretionsverhalten der männlichen Probanden mit regelmäßigem Alkoholkonsum über 1 Liter Bier oder äquivalenter Alkoholmenge zu weniger trinkenden Kontrollen dar?

Da keine Kontrollgruppe von Probanden mit geringerem Alkoholkonsum parallel untersucht wurde, muß auf eine andere Studie zurückgegriffen werden. Eine neuere Untersuchung (Matussek, persönliche Mitteilung) zeigte bei jungen männlichen Probanden mit gelegentlichem Alkoholkonsum einen Anteil von ca. 25 %, der eine STH-Ausschüttung < 5 ng/ml nach Clonidin aufwies, während er bei der männlichen Gruppe dieser Untersuchung ca. 67 % betrug. Ist diese relativ hohe Zahl der nicht STH-stimulierbaren Probanden auf Alkoholeinflüsse zurückzuführen? Auffällig war, daß diejenigen männlichen Versuchspersonen (Nr. 4 bis 9) mit dem längsten und größten Alkoholkonsum eine STH-Stimulation < 5 ng/ml hatten.

Die statistische Auswertung der STH-Stimulationsmaxima zeigte bei der Berechnung der Mittelwerte eine sehr hohe Standardabweichung, was ganz generell auf eine hohe interindividuelle Variation der STH-Sekretion hinweist, wie es sich schon früher zeigte (111). Bei Betrachtung der Einzelwerte der STH-Maxima läßt sich diese Abweichung im wesentlichen

auf die STH-Sekretionsmaxima der Probanden Nr. 1 bis 3 zurückzuführen, wobei die hohe STH-Ausschüttung von Testperson Nr. 3 besonders ins Gewicht fiel. Diese drei Probanden (Nr. 1 bis 3) wiesen bezüglich Menge oder Zeitdauer der Alkoholeinnahme die niedrigsten Werte auf (siehe Tabelle 1, Seite 20).

In diesem Zusammenhang muß ein wesentliches Problem der Versuchsbedingungen erwähnt werden. Für die Tests waren Personen mit einem relativ großen (mehr als 1 Liter Bier oder äquivalenter Alkoholmenge täglich) und regelmäßigem Alkoholkonsum erforderlich, was sich insbesondere bei der Auswahl der Frauen schwierig gestaltete. Andererseits durften psychische und physische Folgeerscheinungen des Alkoholverbrauchs nicht vorliegen.

4.2 STH-Sekretionsverhalten nach Stimulation mit Clonidin bei männlichen Probanden unter Alkoholkarenz

Die Untersuchungen der STH-Sekretion nach Stimulation mit Clonidin bei den männlichen Probanden zeigten nach 14 bis 17 bzw. 30 bis 37 Tagen der Alkoholabstinenz einen geringen, jedoch nicht signifikanten Anstieg der STH-Maxima bei großer Variation der erhaltenen STH-Stimulationsmaxima. Von den sechs männlichen Probanden (Nr. 4 bis 9) mit STH-Werten < 5 ng/ml beim 1. Test unter Alkoholgenuß wiesen drei Versuchspersonen (Nr. 4, 5 und 7) auch unter Karenz keine Stimulierbarkeit des Wachstumshormon auf. Die Probanden Nr. 6, 8 und 9 hatten unter Abstinenz eine STH-Sekretion > 5 ng/ml, allerdings Versuchsperson Nr. 6 schon im 2. Test nach ca. zweiwöchiger Abstinenz.

So fanden sich nach zwei- bzw. vier- bis fünfwöchiger Alkoholabstinenz nur noch drei von neun Männern mit einem STH-Stimulationsmaximum < 5 ng/ml, was dem Anteil von nicht stimulierbaren männlichen Probanden ohne ausgeprägte Alkoholanamnese nahekommt (114).

Isoliert betrachtet werfen die Ergebnisse der männlichen Probanden folgende Frage auf: Ist der erhöhte Anteil von Männern mit Suppression der STH-Sekretion unter Alkoholkonsum bzw. das geringe Ansteigen der STH-Sekretionsmaxima nach Clonidin unter Alkoholkarenz beim größeren Teil der männlichen Probanden auf Einflüsse des Alkohols zurückzuführen?

Eine verlässliche Interpretation der Ergebnisse ist nur möglich, wenn die Probanden die auferlegte Alkoholabstinenz strikt eingehalten haben. Obwohl durch mehrmaliges Befragen der Probanden die Befolgung der Testregeln überprüft wurde und sich kein Hinweis auf abweichendes Verhalten ergab, besteht dennoch keine absolute Sicherheit, daß sie die vereinbarte (und bezahlte) Alkoholkarenz einhielten. Es mußte allein ihren Angaben vertraut werden, da eine objektive Überwachung während des gesamten Versuchszeitraumes nicht möglich war.

Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt ist die Reproduzierbarkeit bzw. Stabilität des Clonidin-STH-Stimulationstests in mehrmaligen Untersuchungen bei einer Person. Eine Studie darüber liegt von Matussek (114) vor. Bei einer viermaligen Untersuchung der STH-Stimulation nach Clonidin zeigten fünf von insgesamt zwölf jungen, gelegentlich trinkenden männlichen Probanden in Intervallen von drei Wochen eine konstante STH-Sekretion > 5 ng/ml, während fünf andere Testpersonen ein inkonstantes Sekretionsmuster aufwiesen. Der Autor folgerte daraus, daß sogar gesunde junge Männer (ohne ausgeprägte Alkoholanamnese) unter gleichen experimentellen Bedingungen kein absolut gleichförmiges STH-Sekretionsverhalten nach Clonidin zeigten, was für eine gewisse Instabilität des Clonidin-STH-Stimulationstests sprechen könnte. Unter dem Blickwinkel der intraindividuellen Reproduzierbarkeit des Clonidin-STH-Stimulationstests ergab sich in dieser Studie bei vier von neun Männern (Nr. 3, 4, 5 und 7) eine relativ konstante Wachstumshormonausschüttung über bzw. unter 5 ng/ml, was den Ergeb-

nissen von Matussek (114) gleicht.

Bei den Frauen fällt das abweichende STH-Sekretionsverhalten auf, lediglich Probandin Nr. 11 hatte eine stabile STH-Sekretion > 5 ng/ml in allen drei Tests.

Zusammenfassend ist die Bewertung der Untersuchungsergebnisse mit folgenden Einschränkungen zu betrachten. Es zeigten sich ein geringer, jedoch nicht signifikanter Anstieg der STH-Sekretionsmaxima unter Alkoholabstinenz und eine nicht immer konstante intraindividuelle Reproduzierbarkeit des Clonidin-STH-Stimulationstests. Eine Unzuverlässigkeit der Probanden ebenfalls war nicht sicher auszuschließen.

Trotzdem fällt der prozentual hohe Anteil an männlichen Probanden mit supprimierter STH-Sekretion unter Alkoholgenuß, bzw. der mit gelegentlich trinkenden Männern vergleichbare prozentuale Anteil derjenigen männlichen Probanden mit einer STH-Sekretion > 5 ng/ml unter Alkoholabstinenz auf.

In der Einleitung wurden vielfältige Studien und die daraus abgeleiteten Hypothesen über den Einfluß des Alkohols auf die zentralen, insbesondere noradrenergen Transmittersysteme dargestellt (siehe Seite 15 bis 16). Die endokrinologische bzw. neuroendokrinologische Forschung geht heute von einem reziproken Verhältnis zwischen Transmitterstoffkonzentration und Dichte bzw. Sensibilität der entsprechenden Rezeptoren an der Synapse aus (17/45). Dieser Mechanismus wird auch zur Erklärung der Pathogenese verschiedener Krankheitsbilder wie des arteriellen Hypertonus und der endogenen Depression herangezogen. Es wäre vorstellbar, daß auch die stimulierenden Effekte des Alkohols über eine Erhöhung der NA-Konzentration zu einer verminderten Sensibilität der postsynaptischen alpha-2-adrenergen Rezeptoren führen könnte (3/13/60/61).

Eine entsprechende Interpretation der Ergebnisse bei den männlichen Probanden im 1. Test der vorliegenden Studie erscheint möglich. Unter Alkohol wäre somit bei den Männern die reduzierte STH-Stimulierbarkeit nach Clonidin auf eine verminderte alpha-2-adrenerge Rezeptorensensibilität zu-

zurückzuführen, was sich unter Alkoholkarenz ändern sollte. Bei einer weiteren Studie mit gleicher Fragestellung wäre es erforderlich, Parameter zur gleichzeitigen Erfassung der Aktivität des zentralen katecholaminergen Systems zu gewinnen, um die erzielten Ergebnisse besser interpretieren zu können.

Es muß dabei in Zukunft berücksichtigt werden, daß adrenalin-gesteuerte Transmittersysteme offensichtlich Einfluß auf Hirnstoffwechselvorgänge haben (153/154/156/157) und Clonidin auch auf zentrale alpha-adrenerge Rezeptoren, die auf Adrenalin ansprechen (153/154/155), einwirkt (siehe Seite 6 und 9).

Entsprechend den Erkenntnissen dieser Studie sollte bei nachfolgenden Clonidin-STH-Stimulationstest seine sorgfältige Alkoholanamnese erhoben werden.

4.3 STH-Stimulationsverhalten nach Clonidin der weiblichen Probanden im Vergleich zu den männlichen Probanden

Im 1. Versuch unter Alkoholkonsum wiesen zwei von sechs Probandinnen (Nr. 12 und 15) eine STH-Sekretion < 5 ng/ml nach Clonidin auf. Drei weibliche Untersuchungspersonen (Nr. 10, 11 und 13) zeigten eine STH-Sekretion > 5 ng/ml. Probandin Nr. 14 hatte zum Zeitpunkt der Clonidin-Applikation einen STH-Wert > 5 ng/ml, so daß dieses Ergebnis nicht bewertet wurde.

Vier von sechs Frauen zeigten eine unspezifische STH-Vorstimulation (Def. siehe S. 27) im 1. Test. Dieses Phänomen wurde bei keinem der männlichen Probanden beobachtet. Die genaue Ursache einer unspezifischen STH-Vorstimulation ist nicht bekannt, wird aber am ehesten auf eine erhöhte Labilität des STH-Systems in Folge von Einflüssen des weiblichen Hormonzyklus zurückgeführt (112/114). Eine gezielte Untersuchung über die Zyklusabhängigkeit der Wachstumshormon-Stimulation nach Clonidin ergab ebenfalls

eine gehäufte Rate an unspezifischer Prästimulation, insbesondere während der Menstruation (112).

Es steht auch zur Diskussion, ob eine unspezifische STH-Vorstimulation die STH-Sekretion nach Clonidin reduzieren kann, auch wenn zum Zeitpunkt der Clonidin-Applikation der STH-Plasma-Spiegel < 5 ng/ml gesunken ist (112).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wären mit dieser Vermutung vereinbar. Bezogen auf alle drei Tests zeigten die Probandinnen Nr. 10, 12, 13 und zum Teil Nr. 15 einen relativ niedrigen STH-Wert nach Clonidin, wobei jeweils eine unspezifische Prästimulation vorlag (siehe Tabelle 4, Seite 37). Auf der anderen Seite hatte diejenige Versuchsperson (Nr. 11) mit den höchsten STH-Stimulationswerten zu keinem Zeitpunkt eine unspezifische Prästimulation.

In Bezug auf alle drei Testserien waren die Ergebnisse bei den weiblichen Probanden sehr uneinheitlich (siehe Tabelle 4, Seite 37). Aufgrund der großen Variabilität der Ergebnisse waren die Versuche bei den Frauen nicht sinnvoll verwertbar. Erwähnenswert ist dennoch der Verlauf der STH-Sekretionsmaxima während der Alkoholabstinenz von Probandin Nr. 15. Sie zeigte im 1. und 2. Test (bei unspezifischer Prästimulation) eine STH-Stimulation nach Clonidin < 5 ng/ml. Im 3. Test ohne nachweisbare unspezifische Vorstimulation kam es dann zu einem STH-Anstieg > 5 ng/ml. Diese Probandin wies bezüglich Menge und Dauer des Alkoholkonsums ähnliche Werte wie die Männer auf. Leider lag während des gesamten Untersuchungszeitraumes eine Amenorrhoe unklarer Genese vor, was die Interpretation erschwerte.

In der Einleitung wurden verschiedene Arbeiten erwähnt (siehe Seite 7 und 8), in denen unterschiedliche Einflüsse des weiblichen Hormonzyklus auf die STH-Ausschüttung beschrieben wurden. Im Laufe der letzten Jahre wurden darüber weitere Untersuchungen durchgeführt, wobei auch im Tierexperiment (51/52) der Einfluß des Östrogens auf

die Wachstumshormonausschüttung nachweisbar war. Halbreich et al (77) unterstreichen die notwendige Berücksichtigung des Einflusses des weiblichen Menstruationszyklus bei der Beurteilung der STH-Sekretion nach Stimulation. Zusammenfassend fordert Matussek (114) bei Stimulationstests mit Clonidin 1. nur Frauen vor der Menopause zu berücksichtigen und 2. den Stimulationstest zwischen dem 10. und 20. Tag des Zyklus durchzuführen.

In der vorliegenden Studie wurde lediglich der Zyklustag, berechnet nach der Zykluslänge, registriert (siehe Tabelle 4, Seite 37). Anhand des auf diese Weise berechneten Zyklustages ließ sich eine Korrelation zwischen STH-Sekretionsmaxima und Zeitpunkt des Hormonzyklus nicht ableiten. Auffallend waren lediglich relativ niedrige STH-Stimulationsmaxima der Probandinnen Nr. 10, 12 und 13 zu Beginn, bzw. Ende ihres Menstruationszyklus im Vergleich zur Zyklusmitte.

Die große Variabilität der Ergebnisse der weiblichen Probanden stimmten mit den Resultaten aus anderen Studien (111/112/113) überein. Es ist derzeit zu überdenken, ob es bis zur weiteren Aufklärung der unterschiedlichen Einflüsse der weiblichen Sexualhormone auf die STH-Sekretion nicht sinnvoll ist, Frauen bei STH-Stimulationstests mit Clonidin nicht zu berücksichtigen.

4.4 Genetische Einflüsse auf die STH-Sekretion nach Clonidin

Drei von neun männlichen Probanden (Nr. 4, 5 und 7) wiesen in allen drei Tests sowohl vor wie unter Alkoholkarenz STH-Stimulationsmaxima nach Clonidin < 5 ng/ml auf. Dieses STH-Sekretionsverhalten nach Clonidin ist vermutlich nicht allein auf Einflüsse des Alkohols zurückzuführen, da es auch bei Patienten mit endogener Depression und gesunden, gelegentlich trinkenden Probanden nachweisbar war (111/113/114).

Andererseits weisen auch Untersuchungen aus der Familien- (164/165) und Zwillingsforschung (13) auf eine Beziehung zwischen depressiver Erkrankung und Alkoholismus bzw. genetischer Determination der Alkoholkrankheit hin (siehe Seite 12 bis 16).

Aus den vorliegenden Ergebnissen ließen sich keine sicheren Anhaltspunkte für bestimmte Persönlichkeitsmerkmale von Probanden mit einer STH-Stimulation nach Clonidin $< 5 \text{ ng/ml}$ ableiten. In dieser Studie wurde eine gezielte Familienanamnese bezüglich depressiver Erkrankungen oder Alkoholismus nicht erhoben, was bei weiteren Untersuchungen zu berücksichtigen ist. Interessanterweise gab aber Proband Nr. 4, der bei keinem Test eine STH-Sekretion $> 5 \text{ ng/ml}$ aufwies, nachträglich eine endogen depressive Erkrankung (ICD Nr. 296.3) seiner Mutter an.

Die Blutglucosewerte in Korrelation zu den STH-Sekretionsmaxima vor und unter Alkoholkarenz ließen keinen systematischen Zusammenhang zwischen den STH-Stimulationsmaxima und dem Anstieg des Blutglukosespiegels nach Clonidin erkennen. Die Berechnung der Mittelwerte der Blutglucoseerhöhung zeigte einen leichten, aber nicht signifikanten Anstieg zwischen dem 1. und 3. Test bei beiden Probandengruppen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer früheren Untersuchung (Matussek et al, 111) zeigte sich, daß die Wachstumshormon (STH)-Stimulation nach Clonidin bei Probanden, die nach eigenen Angaben über längere Zeit täglich mehr als 1 Liter Bier tranken, signifikant niedriger war als bei alkoholabstinenten Probanden. In der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob die verringerte STH-Stimulation bei derartigen Probanden auf ein vom Alkoholkonsum unabhängiges Persönlichkeitsmerkmal oder auf vermehrten Alkoholkonsum zurückzuführen ist. Dazu wurden Probanden herangezogen, die angaben, seit mindestens einem halben Jahr täglich mehr als 1 Liter Bier oder eine äquivalente Alkoholmenge zu trinken, ohne nach den Kriterien der WHO Alkoholiker zu sein. Sie mußten sich gegen Bezahlung verpflichten, für vier bis fünf Wochen keinen Alkohol zu trinken und an zwei bzw. drei Clonidin-STH-Stimulationstests teilzunehmen.

In die Untersuchung wurden neun männliche Probanden (Alter 21 - 46 Jahre, $m = 28 \text{ J.} \pm 3,94$) und sechs weibliche Probanden (Alter 23 - 43 Jahre, $m = 31,3 \text{ J.} \pm 6,8$) aufgenommen. Der erste Stimulationstest wurde bei allen am Tag nach der letzten Alkoholaufnahme durchgeführt. Während der Zeit der strikten Alkoholabstinenz wurde bei den Männern zwischen dem 14. und 17. bzw. 30. und 37. Tag, bei den Frauen zwischen dem 13. und 15. bzw. 28. und 30. Tag der Clonidin-Test mit 150 µg intravenös durchgeführt.

Während bei gesunden männlichen Probanden, die nur gelegentlich Alkohol trinken, rund 25 % eine STH-Stimulation $< 5 \text{ ng/ml}$ aufweisen, war dies in der Ausgangsuntersuchung bei sechs von neun Männern der Fall (= 67 %). Nach zwei- bzw. vier- bis fünfwöchiger Alkoholkarenz zeigten dagegen nur drei von neun Männern auch im 2. und 3. Test ein konstantes STH-Stimulationsmaximum $< 5 \text{ ng/ml}$, was dem Anteil von nicht stimulierenden Pro-

banden in anderen STH-Studien nahekammt. Bei großer Variation der STH-Sekretionsmaxima fand sich in den drei Tests im Mittelwert eine leichte, aber nicht signifikante Zunahme.

Die Ergebnisse bei den Frauen lassen sich wegen der großen Variabilität nicht verwerten, was wahrscheinlich auf die unterschiedlichen hormonellen Einflüsse des Menstruationszyklus zurückzuführen ist. Bei ihnen wurde eine sehr hohe Rate an unspezifischer STH-Vorstimulation gefunden, die die clonidinbedingte STH-Stimulation beeinflusst.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, daß längerer und stärkerer Alkoholkonsum die Clonidin-STH-Stimulation bei Probanden beeinflusst. Aus diesem Grund sollte bei Personen, die an Clonidin-STH-Stimulationsstudien teilnehmen, eine sorgfältige Alkoholanamnese erhoben werden.

Drei männliche Probanden zeigten in allen drei Tests eine STH-Stimulation nach Clonidin < 5 ng/ml, was wahrscheinlich nicht auf Einflüsse des Alkoholkonsums allein zurückgeführt werden kann. Es erscheint sinnvoll, ein Alkohol-unabhängiges Persönlichkeitsmerkmal zur Erklärung einer verringerten STH-Sekretion nach Clonidin in die wissenschaftliche Diskussion weiter miteinzubeziehen. In den vorliegenden Ergebnissen waren allerdings keine sicheren Anhaltspunkte für bestimmte Persönlichkeitsmerkmale von Probanden mit einer STH-Stimulation nach Clonidin < 5 ng/ml zu finden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ABRAMS, R.L., KAPLAN, S. und GRUMBACH, M.:
The effect of administration of human growth hormone on the plasma GH, cortisol, glucose and free fatty acid response to insulin: Evidence for growth hormone autoregulation in man.
J. Clin. Invest., 50: 940 - 950 (1971)
2. ABRAMSON, E.A., ARKY, R.A. and WOEBER, K.A.:
Lancet 2: 1386 - 1388 (1966)
3. ACKENHEIL, M., ATHEN, D., BECKMANN, H.:
Pathophysiology of delirious States.
Journal of Neural Transmission, Suppl. 14,
167 - 175 (1978) Springer Verlag 1978
4. ATHEE, L., SVARTSTRÖM-FRASER, M.: Effect of ethanol dependence and withdrawal on the catecholamines in rat brain and heart.
Acta Pharmacol Toxicol 36: 289 - 298 (1975)
5. ANDEN, N.E., CORRODE, H., FUXE, K., HÖKFELT, T., RADIN, C. and SVENSON T.:
Evidence for a central noradrenaline receptor stimulation by clonidine.
Life Sci. 9, 513 - 523 (1970)
6. ANSSEAU, M., SCHEYVAERTS, M., DOUMONT, A., POIRRIER, R., LEGROS, J.J. and FRANCK, G.:
Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression, clonidine and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression: A pilot study.
Psychiat. Res. 12: 261 - 272 (1984)
7. ANSSEAU, M., FRENCKELL, R., CERFONTAINE, J., PAPART, P., FRANCK, G., TIMSIT-BERTHIER, M., GEENEN, V., LEGROS, J. (1987): Neuroendocrine evaluation of catecholaminergic neurotransmission in mania.
Psychiatry Research (in Druck)
8. ARATO, M., RIHMER, Z., BANKI, CM, GROF, P.:
The relationships of neuroendocrine tests in endogenous depression. Prog Neuro-Pharmacol & Biol Psychiat 7: 715 - 718 (1983)
9. ASNIS, GM., LEMUS, CZ., HALBREICH, U.:
The desipramine cortisol test - A selective noradrenergic challenge (relationship to other cortisol tests in depressives and normals). Psychopharmacology Bull, 22, 3: 571 - 578 (1986)
10. BLACKARD, W.G. und HEIDINGSFELDER, S.:
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion
J. Clin. Invest. 47, 1407 - 1414 (1968)

11. BLACKARD, W.G., HULL, E.W. und LOPEZ, S.A.:
Effect of lipids on growth hormone secretion
in humans.
J. Clin. Invest. 50, 1439 (1971)
12. BOEHME, R.E. and CIARANELLO, R.D.: Dopamine receptor
binding inbred mice: strain differences in mesolimbic
and nigrostriatal dopamine binding sites.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 78: 3255 - 3259 (1981)
13. BORG, S., LILJEBERG, P., MOSSBERG, D.: Clinical studies
on central noradrenergic activity in alcohol
abusing patients.
Acta Psychiatrica Scandin. No. 327. Vol. 73 1986
43 - 60
14. BOYAR, R.: In: The Hypothalamus, edited by S. Reichlin,
R.J. Baldessarini and J.B. Martin, pp. 373 - 386
Raven Press, New York (1978)
15. BOYAR, P., SCHAUB, C., GUELF, J.D., NASSIET, J., PICHOT, P.:
Growth hormone response to hypothalamic alpha-
receptor stimulation in depressive state.
VII. Weltkongress für Psychiatrie, Wien, 1983
16. BOYD, A.E., LEWOBITZ, B., PFEIFFER, B.: Stimulation of human
growth hormone secretion by L-dopa.
N. Engl. J. Med. 283, 1425 - 1429 (1970)
17. BRODDE, O.E., ANLAUF, M., GRABEN, N., BOCK, K.D.:
Age-dependent decrease of alpha-2-adrenergic receptor
number in human platelets.
Eur. J. Pharmacol 81: 345 - 347 (1982)
18. BROWN, G.M. and REICHLIN, S.: Psychology and neural regulation of
growth hormone secretion.
Psychosomatic Medicine 34, 45 - 61 (1972)
19. BROWN, G.M., FRIEND, W.C. and CHAMBERS, J.W.: Neuropharmacology
of Hypothalamic - Pituitary Regulation. In:
Tolis, Labrie, Martin et al. Clinical Neuroendo-
crinology; A Pathophysiological Approach, pp. 47 - 81
Raven Press, New York (1979)
20. BUCKLER, J., BOLD, A., TABERNER, M., LONDON, D.:
British Med. J. 3, 153 - 154 (1969)
21. BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie
Verlag de Gruyter, Berlin, New York, 1985, 7. Auflage
22. BURDAY, S.Z., FINE, F.H., SCHALCH, D.S.: Growth hormone
secretion in response to arginine infusion in normal
and diabetic subjects: relationship to blood glucose
levels.
J. Lab. Clin. Med. 71, 897 - 911 (1968)
23. BUTCHER, L.L. and ENGEL, J.: Behavioral and biochemical effects
of L-dopa after peripheral decarboxylase inhibition.
Brain. Res. 15, 233 (1969)

24. CAMANNI, F., MASSARA, F. and MOLINATTI, G.M.:
Biomedicine 21: 241 - 243 (1974)
25. CANTOR, E.H., ABRAMHAM, S., SPECTOR, S.: Central
neurotransmitter receptors in hypertensive rats.
Life Sci. 28: 519 - 526 (1981)
26. CARLSSON, A.: 5-Hydroxytryptamine and related compounds.
In: Handbook of Experimental Pharmacology
Vol. 19, S. 529
Springer-Verlag, Berlin (1965)
27. CARLSSON, A., ADOLFSSON, R., AQUILONIUS, S., GOTTFRIES, C.,
ORELAND, L., SVENNERHOLM, L., WINBALD, B.: Biogenic
amines in human brain in normal aging, senile dementia
and chronic alcoholism.
Goldstein et al. eds, Neuroendocrine and neuropsychiatric
aspects. New York, Raven Press: 295 - 304 (1980)
28. CAROLL, B.J.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in
depression.
Depressive Illness: Some Research Studies. Edited
by Davies, B.J. Carroll and R.M. Mowbray. pp 23 - 201.
Charles C. Thomas, Springfield III (1972)
29. CASPER, R.C., DAVIS, J.M., PANDEY, G.N., GARRER, D.L.,
DEHIRMENJION, H.: Neuroendocrine and amine studies
in affective illness.
Psychoneuroendocrinology Vol. II, 105 - 114 (1977)
30. CHALMERS, R.J., BENNIE, E.H., JOHNSON, R.H., MASTERSON, G.:
Growth hormone, prolactin and corticosteroid responses
to insulin hypoglycemia in alcoholics.
Brit. Med. J., 1, 745 (1978)
31. CHARNEY, D.S., HENNINGER, G.R., STERNBERG, D.E., HAFSTAD, K.M.,
GINNINGS, S. and LANDIS, D.H.: Adrenergic receptor
sensitivity in depression: effects of clonidine in
depressed and healthy patients.
Arch. gen. Psychiat. 39, 290 - 294 (1982)
32. CHARNEY, D.S., HENNINGER, G.R., STERNBERG, D.E.: The effect
of mianserin on alpha-2-adrenergic receptor function
in depressed patients.
Brit. J. Psychiat. 144: 407 - 416 (1984)
33. CHECKLEY, S.A., GRAMMER, J.L.: Hormone responses to methyl-
amphetamine in depression: A new approach to the
noradrenaline depletion hypothesis.
Brit. J. Psychiat. 131, 582 - 586 (1977)
34. CHECKLEY, S.A.: Corticosteroid and growth hormone responses
to methylamphetamine in depressive illness.
Psych. Med. 9, 107 - 115 (1979)
35. CHECKLEY, S.A., SLADE, A.P., SHURE, E.: Growth hormone and
other responses to clonidine in patients with endogenous
depression.
Brit. J. Psychiat. 138, 51 - 55 (1981)

36. CIARANELLO, R.D., HOFFMANN, H.J., SHIRE, J., AXELROD, J.: Genetic regulation of the catecholamine biosynthetic enzymes-II. Inheritance of tyrosine hydroxylase, dopamine-beta-hydroxylase and phenylethanolamine N-methyltransferase.
J. Biol. Chem. 249: 4528 - 4534 (1974)
37. COLLIER, HOJ., HAMMOND, M.D., SCHNEIDER, C.: Biogenic amines and head twitches in mice during ethanol withdrawal.
Brit. J. Pharmacol. 51: 310 - 311 (1974)
38. COPINSCHI, G., HARTOG, M., EARLL, J.M., et al.: Effect of various blood sampling procedures on serum levels of immunoreactive human growth hormone.
Met. Clin. Exp. 16, 402 - 409 (1967)
39. CORN, T.H., HONIG, A., THOMPSON, D., BRIDGES, P.K., BARTLETT, J.R., CHECKLEY, S.A.: A neuroendocrine study of stereotactic sub-caudate tractotomy.
Brit. J. Psychiat. 144, 417 - 420 (1984)
40. CRAWLEY, J.N., ROTH, R.H., MAAS, J.W.: Locus coeruleus stimulation increases noradrenergic metabolite levels in rat spinal cord.
Brain. Res., 166, 180 - 184 (1979)
41. CREVELING, C.R., DALY, J., TOKUYAMA, T., WITKOP, B.: The combined use of alpha-methyl-tyrosine and thyreo-dihydroxyphenylserine-selection reduction of dopamine levels in the central nervous system.
Biochem. Pharmacol. 17, 65 (1968)
42. CREVELING, C.R.: Studies on Dopamine-beta-Hydroxylase.
Theses, George Washington University, Washington, (1962)
43. CZERNIK, A., KLEESIEK, K., STEINMEYER, E.: Änderungen neuro-endokrinologischer Parameter im Verlauf von Depressionen.
Nervenarzt 51, 62 - 667 (1980)
44. CZERNIK, A.: Zur Psychophysiologie und Neuroendokrinologie von Depressionen.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1982)
45. DAVIES, I.B., MATHIAS, C.J., SUDERA, D., SEVER, P.S.: Agonist regulation of alpha-adrenergic receptor responses in man.
J. Cardiovasc Pharmacol. 4, (Suppl 1), 139 - 144 (1982)
46. DELEON-JONES, F., MAAS, J.W., DEKIRMENJIAN, H. et al: Diagnostic subgroups of affective disorders and their urinary excretion of catecholamine metabolites.
Am. J. Psychiatry 132: 1141 - 1148 (1975)

47. Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
9. Revision der ICD (1980)
48. ELLINGBOE, J., MENDELSON, J.H.: Biochemical pharmacology of alcohol.
In: F. Hoffmeister, G. Stiller (eds.): Psychotropic agents, part III. Alcohol and psychotomimetics, psychotropic effects of central acting drugs.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1982)
49. ELSWORTH, J.D., ROTH, J.H., STOGIN, J.M., LEAHY, D.J., MOORE, M., REDMOND, D.E.: Peripheral correlates of central noradrenergic activity.
Neurosci, abstr. 6, 140 (1980)
50. ENDO, M., ENDO, J., NISHIKUBO, M., YAMAGUCHI, T., HATOTANI, N.: Endocrine studies in depression.
In: N. Hatotani (ed.) Psychoneuroendocrinology, pp 22 - 31. Karger, Basel (1974)
51. ERIKSSON, E., MODIGH, K.: Depression, alpha-2-receptors and sex hormones: Neuroendocrine studies in rat.
In: Usdin, E., Asberg, M., Bertilsson, L., Sjöqvist, F. (eds): Frontiers in Biochemical and Pharmacological Research in Depression, pp 161 - 178, Raven Press, Heidelberg (1984)
52. ERIKSSON, E.: Experimental Psychoneuroendocrinology: Brain alpha-2-adrenoceptor function and growth hormone release.
Medi Press, Göteborg
53. ERNST, A.M.: Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on growing compulsion in rats.
Psychopharmacologia 10, 316 - 323 (1967)
54. EVERETT, G.M. and TOMAN, J.E.P.: Mode of action of Rauwolfia alkaloids and motor activity.
In: MASSERMANN, J.H. (ed.): Biological Psychiatry, Vol. I, S. 75, Grune and Stratton, New York - London (1959)
55. EVERETT, G.M., WIEGAND, R.G.: Central amines and behavioural states: a critique and new date.
In: Proceedings of the First International Pharmacological Meeting 8, 85 (1962)
56. EWING, J., MYERS, R.: Norepinephrine, alcohol and alcoholism
In: Catecholamines in psychiatric and neurologic disorders. pp 137 - 152
Lake, R., Ziegler, M. (eds.) (1985)
57. FINKELSTEIN, J.W., ROFFWAY, H.P., VOYER, R.M., KREAM, J., HELLMANN, L.: Aged-related changes in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 665 - 670 (1972)

58. FRANTZ, A.G., RABKIN, M.T.: Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 1470 - 1480 (1975)
59. FRAZER, A.: Adrenergic responses in depression: indications for a receptor defect.
In: The Psychobiology of Depression, MENDELS, J. (ed.) pp. 7 - 26, Spectrum Publications (1975)
60. FRENCH, S.W., PALMER, D.S., NAROD, M.E., REID, P.E., RAMEY, C.: Noradrenergic sensitivity of the cerebral cortex after chronic ethanol ingestion and withdrawal.
J. Pharmacol. 194, 319 - 326 (1975)
61. FRENCH, S.W., PALMER, D.S., WIGGERS, K.D.: Changes in receptor sensitivity of the cerebral cortex and liver during chronic ethanol ingestion and withdrawal.
Adv. Exp. Med. Biol. 85 A, 515 - 538 (1977)
62. FROHMANN, L.A.: In: Endocrinology, Vol. 1, DeGroot, L.J., Cahill, G., Martini, L., Nelson, D., Odell, W., Potts, J., Sternberger E., Winegrad, A.
Grune and Stratton, New York (1979)
63. FUXE, K., HÜKFELD, T., JOHANSSON, O., GANTEN, D., GOLDSTEIN, M., PEREZ de la MORA, M., POSSANI, L., TAPIA, R., TERAN, L., PALACIOS, R., SAID, S., MUTT, V.: Monoamine neuron systems in the hypothalamus and their relation to the GABA and peptide containing neurons.
In: Colloque de Synthese Serie Action Thomatique Rapport No 7, pp 17 - 40, INSERM, Paris
64. GARVER, D.L., PANDEY, G.N., DEKIRMENJIAN, H. et al: Growth hormone and catecholamines in affective disease.
Am. J. Psychiatry 132: 1149 - 1154 (1975)
65. GERSHON, E.S., MATHYSSE, S., BREAKFIELD, T.O., CIARANELLO, R.D.: Strategies of genetic research in Psychobiology and Psychopathology; Psychobiology and Psychiatry, Vol. 1 Elsevier North Holland (1981)
66. GIL-AD, I., GUREWITZ, R., MARCOVICI, O., ROSENFELD, J., LARON, Z.: Mechanisms of Ageing and Development.
27: 97 - 100 (1984)
67. GOODWIN, F.K., SCHUSSINGER, F., HERMANSEN, L., GUZE, S., WINOKUR, G.: Alcohol problems in adoptees raised apart from alcohol biological parents.
Arch. Gen. Psychiat. 29, 238 - 243 (1973)
68. GOODWIN, F.K., POST, R.M.: Studies of amine metabolites in affective illness and in schizophrenia: a comparative analysis.
In: Biology of the Major Psychoses: A Comparative Analysis, Raven Press, New York (1975)
69. GOODWIN, F.K., MURPHY, D.L., BRODIE, H.K.A., BUNNY, W.: L-Dopa, catecholamines and behaviour: A clinical and biochemical study in depressed patients. In: Foundations of Biochemical Psychiatry. SEGAL, D.S., YAGER, J. Butterworth London - Boston (1976)

70. GREENE, W.A., CONRON, G., SCHACH, D.: Psychologic correlates of growth hormone and adrenal secretory responses in patients undergoing cardiac catheterization.
Psychosom. Med. 32, 599 - 614 (1970)
71. GREENWOOD, G.C., LONDON, J.: Growth hormone response to stress in man.
Nature 210, 540 - 541 (1966)
72. GREGOIRE, G., BRAUMAN, H., de BUCK, R., CORVILAIN, J.: Hormone release in depressed patients before and after recovery.
Psychoneuroendocrinology 2, 303 - 312 (1977)
73. GRUEN, P.H., SACHAR, E.J., ALTMAN, N., SASSIS, J.: Growth hormone responses to hypoglycemia in postmenopausal depressed women.
Arch. Gen. Psychiat. 32, 31 - 33 (1975)
74. HAGEN, T.C., LAWRENCE, A.M., KRSTEINS, L.: Autoregulation of growth hormone secretion in normal subjects.
Metabolism. 21, 603 - 610 (1972)
75. HALBREICH, U., SACHAR, E.J., ASNIS, G.M., QUILTKIN, F., NATHAN, R., HALPERN, F., KLEIN, D.: Growth hormone response to dextroamphetamine in depressed patients and normal subjects.
Arch. Gen. Psychiatry 39, 189 - 192 (1982)
76. HALBREICH, U., ASNIS, G.M., SHINDLEDECKER, R., ZUMOFF, B., NATHAN, R.: Cortisol secretion in endogenous depression. Basal plasma levels.
Arch. Gen. Psychiatry 42, 904 - 908 (1985)
77. HALBREICH, U., ASNIS, A., SHINDLEDECKER, R., Zumoff, B., NATHAN, R.: Cortisol secretion in endogenous depression. Time-related functions.
Arch. Gen. Psychiatry 42, 909 - 914 (1985)
78. HANSEN, A.P., J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 807 - 812 (1971)
79. HEIDINGSFELDER, S.A., BLACKARD, W.G.: Metabolism 17, 1019 - 1024 (1968)
80. HELGASON, T.: Epidemiology of mental disorders in Iceland.
Acta psychiat. Scand. suppl. 173 (1964)
81. HIMSWORTH, R.L., LARMEL, P.W., FRANTZ, A.G.: The location of chemoreceptor controlling growth hormone secretion during hypoglycemia in primates.
Endocrinology 91, 217 - 226 (1972)
82. HIPPIUS, H.: Biologische Marker der Schizophrenie und anderer Psychosen.
In Druck (1987)
83. HUNT, W.A., DALTOB, T.K.: Neurotransmitter-receptor binding in various brain regions in ethanol-dependent rats.
Pharmacol. Biochem. Behav. 14, 733 - 739 (1981)

84. IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., MOSIMOTO, M., YAMATA, M.:
Effect of adrenergic blocking or stimulating agents
on plasma growth hormone, immunoreactive insulin and
blood free fatty acids levels in man.
J. Clin. Invest. 50, 1069 - 1079 (1971)
85. IVERSEN, L.I., IVERSEN, S.D., SNYDER, S.H.: In: *Chemical
Pathways in the Brain: Handbook of Psychopharma-
cology*, Vol. 9. Plenum Press, New York (1978)
86. KAIJ, M.: *Alcoholism in twins: Studies on the etiology and
sequel of abuse of alcohol.*
Alluqvist and Wiksell, Stockholm (1960)
87. KENDLER, K.S., DAVIS, K.L.: Elevated corticosteroids
as a possible cause of abnormal neuroendocrine function
in depressive illness.
In: Usdin, E. (ed.) *Communications in psychopharma-
cology*. Pergamon, Oxford - New York - Frankfurt
88. KIIANMAA, K., FUXE, K., JENSEN, G., AHTEE, L.: Evidence for
involvement of central NA neurons in alcohol intake.
Increased alcohol consumption after degeneration of the
NA pathway to the cortex cerebri.
Neurosci. Lett. 1, 41 - 45 (1975)
89. KIIANMAA, K.: Alcohol intake and ethanol intoxication in the
rat: effect of a 6-OHDA induced lesion of the ascending
noradrenaline pathways.
Eur. J. Pharmacol. 64, 9 - 13 (1980)
90. KOBINGER, W.: Alpha-adrenoceptors and the action of clonidine-
like drugs.
Werner-Gren-Center-Int. Symp. Ser. 33, 143 - 149 (1979)
91. KOPIN, I., GORDON, E., JIMERSON, D., POLINSKY, R.: Relation
between plasma and cerebrospinal fluid levels of
3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol.
Science, 219, 73 - 75 (1983)
92. KOSLOW, S.H., STOKES, P., MENDELS, J., RAMSES, A., CASPER, R.:
Insulin tolerance test: Human growth hormone response
and insulin resistance in primary unipolar depressed,
bipolar depressed and control subjects.
Psychol. Med. 12, 45 - 55 (1982)
93. KRIEGER, D., GLICK, S.: Sleep EEG stages and plasma growth
hormone concentration in states of endogenous and
exogenous hypercortisolemia or ACTH elevation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 986 - 1000 (1974)
94. KRULICH, L.: *Ann. Rev. Physiol.* 41: 603 - 615 (1979)
95. KRULICH, L., MAYFIELD, M., STEELE, M., McMILLEN, B., McCANN, S.,
KOENIG, J.: Differential effects of pharmacological
manipulations of central alpha-1- and alpha-2-adrenergic
receptors of the secretion of thyrotropin and growth
hormone in male rats. *Endocrinology*, 110, 3, 796 - 804
(1982)

96. LAAKMANN, G.: Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen depressiven Patienten.
Nervenarzt 51, 725 - 732 (1980)
97. LAL, S., TOLIS, G., MARTIN, J., MURPHY, G., GUYDA, H.: Effect of Clonidine on Growth Hormone, Prolactin, Luteinizing Hormone, Pollicle Stimulation Hormone and Thyroid-Stimulation Hormone in the Serum of Normal men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 827 (1975)
98. LAL, S., MARTIN, J.: In: Handbook of Biological Psychiatry: Part III Brain Mechanisms and Abnormal Behaviour. Van Praag, H. Lader, O., Rafaelsen, O., Sachar, E. (eds.) pp. 101 - 167 (1980)
99. LANGER, G., HEINZE, G., REIM, B., MATUSSEK, N.: Growth Hormone responses to D-amphetamine in normal controls and in Depressive patients.
Neurosci. Lett. 1, 185 - 189 (1975)
100. LANGER, G., HEINZE, G., REIM, B., MATUSSEK, N.: Reduced Growth Hormone Responses to Amphetamine in endogenous depressive patients.
Arch. Gen. Psychiat. 33, Nr. 12, 1471 - 1475 (1976)
101. LECHIN, F., van der DIJS, B., JAKUBOWITZ, D., CAMERO, R., VILLA, S., AROCHIA, L., LECHINA, A.: Effects of clonidine on blood pressure, noradrenaline, cortisol, growth hormone, and prolactin plasma levels in high and low intestinal tone depressed patients.
Neuroendocrinology 41, 156 - 162 (1985)
102. LILJEQUIST, S.: Behavioural and biochemical effects of chronic ethanol administration. Thesis from the Dept. of Pharmacology.
University of Gothenburg, Sweden (1979)
103. LOFTUS, D., GUCHHAIT, R., U'PRICHARD, D., STOLK, J.: Inheritance of epinephrine formation rates and phenylethanolamine N-methyltransferase structural heterology in inbred rat strains. in Druck (1987)
104. MAANY, I., MENDELS, J., FRAZER, A., BRUNSWICH, D.: A study of growth hormone release in depression.
Neuropsychobiology 5, 282 (1979)
105. MARSCHNER, J., DOBRY, H., ERHARDT, F., LANGERSDORFER, T., POPP, B., RINGEL, C., SCRIBA, U.: Berechnung radioimmunologischer Meßwerte mittels Spline-Funktionen.
Ärztl. Lab. 20, 184 - 191 (1974)
106. MARTIN, J., RENAUD, L.: Hypothalamic and extrahypothalamic regulatory mechanisms for hypothalamic hormone secretion.
In: Neuroendocrine Integration: Basic and applied aspects edited by L. FISHER
Raven Press, New York (1974)

107. MARTIN, J.: Brain regulation of growth hormone secretion.
In: MARTINI, L. and GANONG, W. (eds.): Frontiers
in Neuroendocrinology, Vol. IV, pp 129 - 168
Raven Press, New York (1977)
108. MARTIN, J.B.: Fed. Proc. 39, 2902 - 2906 (1980)
109. MATUSSEK, N.: Neurobiology and Depression.
Med. Mschr. 20, 109 (1966)
110. MATUSSEK, N.: Biochemie der Depression. aus: Depressive
Zustände.
Hrsg.: KIELHOLZ, P., BERN, 124 - 158 (1972)
111. MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., SCHRÜDER, H.,
SCHULTES, H., WASILEWSKI, B.: Effect of clonidine on
HGH release in psychiatric patients and controls.
VI. World Congress of Psychiatry, Hawai (1977)
Psych. Res. 2, 25 - 36 (1980)
112. MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HERZ, M.: The dependence of
the clonidine growth hormone test on alcohol drinking
habits and the menstrual cycle.
Psychoneuroendocrinology 9, 173 - 177 (1984)
113. MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HÖHE, M., MÜLLER-SPAHN, F.:
Clonidine growth hormone stimulation test in depressive
patients before and after treatment.
In: Shagass, C., Josiassen, R., Bridger, W., Weiss, K.,
Stoff, D., Sipson, G. (eds.): Biological Psychiatry
1985. Developments in Psychiatry, Vol. 7, pp 788 - 790.
Proc. of the IVth World Congress of Biological
Psychiatry. Elsevier, New York - Amsterdam - London
(1986)
114. MATUSSEK, N.: Catecholamines and Mood: Neuroendocrine Aspects.
In: Fuxe, K., Ganten, D., Pfaff, D. (eds.): Current
topics in neuroendocrinology, Vol. 8: Neuroendo-
crinology of Mood.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1987) in Druck
115. MAZUR, M., SZMIGIELSKI, A.: The effect of prolonged ethanol
administration and its withdrawal on catecholamine
turnover in the rat brain.
Acto Physiol. Pol. 27, 281 - 186 (1976)
116. McWILLIAM, J., MELDRUM, B.: Noradrenergic regulation of growth
hormone secretion in the baboon.
Endocrinology 112, 1: 254 - 259 (1983)
117. MELTZER, H., KOLAKOWSKA, T., FANG, V., FOGG, L., ROBERTSON, A.,
LEWINE, R., STRAHILEVITZ, M., BUSCH, D.: Growth
Hormone and prolactin response to apomorphine in
schizophrenia and the major affective disorders.
Relation to duration of illness and depressive symptoms
Arch. Gen. Psychiatry 41, 512 - 519 (1984)

118. MENA, M., HERRERA, E.: Monoamine metabolism in rat brain regions following long term alcohol treatment.
J. Neural. Transm. 47, 227 - 236 (1980)
119. MENDELS, J., FRAZER, A., CARROL, B.: Growth Hormone Response in depression.
Am. J. Psychiatry 131, 1154 - 1155 (1974)
120. MERIMEE, T., BRUGES, J., RABINOWITZ, D.: Sex determined variation in serum insulin and growth hormone response to amino acid stimulation.
J. Clin. Endocrinol. 26, 791 - 793 (1966)
121. MERIMEE, T., FINEBERG, S., TIPSON, J.: Fluctuations of human growth hormone secretion during menstrual cycle: Response to arginine.
Metabolism. 18, 606 - 608 (1969)
122. MERIMEE, T., FINEBERG, S.: Studies on the sex based variation of human growth hormone secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 1470 - 1480 (1971)
123. MIDDEKE, M., HOLZGREVE, H.: New aspects in hypertension adrenoreceptors.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1985)
124. MITCHELL, M., SUVUNRUNGSI, P., SAWIN, C.:
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32, 470 - 475 (1971)
125. MOLINATTI, G., MASSARI, F., STURMIA, E., PANNISI, F., SCASELLATI, G., VANCHERI, L.: Radioimmuno assay of human growth hormone.
J. Nucl. Biol. Med. 13, 26 (1969)
126. MUELLER, P., HENNINGER, G., Mc DONALD, R.: Insulin tolerance test in depression.
Arch. Gen. Psychiat. 21, 587 - 594 (1969)
127. MÜLLER, E., NISTICO, G., SCAPAGNINI, Y. (eds.):
In: Neurotransmitters and anterior Pituitary function.
Academic Press, New York (1977)
128. NURNBERGER, J., GERSHON, E., SIMMONS, S., EBERT, M., KESSLER, L., DIBBLE, E., JIMERSON, S., BROWN, G., GOLD, P., JIMERSON, D., GUROFF, J., STORCH, F.:
Behavioural, biochemical and neuroendocrine responses to amphetamine in normal twins and "well-state" bipolar patients.
Psychoneuroendocrinology 7, 2/3: 163 - 176 (1982)
129. ORELAND, L., WIBERG, A., WINBLAD, B., FOWLER, C., GOTTFIRES, C., KOIANMÄA, K.: The activity of monoamine oxidase-A and -B in brains from chronic alcoholics.
J. Neural. Transmiss. 56, 73 - 83 (1983)
130. PARKER, D., ROSSMANN, L.: Human growth hormone release in sleep: Nonsuppression by acute hyperglycemia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32, 65 - 69 (1971)

131. PARKER, D., ROSSMANN, L.: Sleep-wake cycle and human growth hormone, prolactin and luteinizing hormone.
In: Advances in Growth Hormone Research, RAITI, S. (ed.), pp 294 - 320
DHEW Publication No. (NIH) 74 - 612
Washington D.C. (1974)
132. POHORECKY, L., JAFFE, L., BERKELEY, H.: Ethanol withdrawal in the rat: Involvement of noradrenergic neurons,
Life Sci. 15, 427 - 437 (1974)
133. PROPPING, P., FRIEDL, W.: Genetic control of adrenergic receptors on human platelets, A twin study.
Human. Genet. 64, 105 - 109 (1983)
134. QUABBE, H., BRATZKE, H., SIEGERS, U., ELBAN, K.:
Studies on the relationship between plasma free fatty acids and growth hormone secretion in man.
J. Clin. Invest. 51, Nr. 9 (1972)
135. REICHLIN, S.: Regulation of somatotropic hormone secretion.
In: Handbook of Physiology-Endocrin., Vol. 4, Part 2, KNOBIL, E., SAWYER, W. (eds.), pp 405 - 447
Williams & Wilkins, Baltimore (1974)
136. REIS, D.J., FINK, J.S. and BAKER, H.: A genetic control of number of dopamine neurons in brain: Relationships to behavior and responses to psychoactive drugs.
In: Genetics of Neurological and Psychiatric Disorder, KETY, S.S., ROWLAND, L.P., SIDMAN, R.L. and MATTHYSSE, S.W., Raven Press, New York, 55 - 75 (1982)
137. RIVIER, C. VALE: Corticotropin-releasing factor (CRF) acts centrally to inhibit growth hormone secretion in the rat.
Endocrinology 114, 2409 - 2411 (1984)
138. ROTH, J., CLICK, S., YELLOW, R. et al: Hypoglycemia: a potent stimulus for secretion of growth hormone.
Sci. 140, 987 - 988 (1963)
139. ROTH, K., KATZ, R., SIBEL, M., MEFFORD, I., BARCHAS, J., CARROLL, B.: Central epinephrine inhibition of corticosterone release in rat.
Life Sci. 28, 2389 - 2394 (1981)
140. RUDOLPH, C., KAPLAN, S., GANONG, W.: Neuroendocrinology
2, 121 - 128 (1980)
141. SACHAR, E., FINKELSTEIN, J., HELLMANN, L.: Growth hormone responses in depressive illness. Response to insulin tolerance test.
Arch. Gen. Psychiat. 24, 263 - 269 (1971)
142. SCANLON, M., LEWIS, M., WEIGHTMAN, D., CHAN, V., HALL, R.:
In: Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 6, MARTINI, L., GANONG, F. (eds.) pp 333 - 380 (1980)
143. SCHALCH, D.: The influence of physical stress and exercises in growth hormone and insulin secretion in man.
J. Lab. Clin. Med. 69, 256 - 269 (1967)

144. SCHILDKRAUT, J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a view of supporting evidence.
Am. J. Psychiat. 122, 509 (1965)
145. SCHILDKRAUT, J.: In: Psychopharmacology: generation of progress, LIPTON, M., DIMASCIO, A., KILLAM, K. (eds.) pp 1223 - 1234
Raven Press, New York (1978)
146. SIEVER, L., UHDE, T., SILBERMAN, E., JIMERSON, D., ALOI, J., POST, R., MURPHY, D.: The growth hormone response to clonidine as a probe of noradrenergic receptor responsiveness in affective disorders patients and controls.
Psych. Res. 6, 171 - 183 (1982)
147. SPREEN, O.: MMPI Saarbrücken. Handbuch zur Deutschen Ausgabe des MMPI (Minnesota Multiphase Personality Inventory).
S.R. Hathaway and J.C. McKinley (eds.)
Huber, Bern (1963)
148. STRAUCH, G., MODIGLIANI, E., BRICAIRE, H.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 29, 606 - 608 (1968)
149. SUTTON, J., LAZARUS, L.: Growth hormone in exercise: Comparison of physiological and pharmacological stimuli.
J. Appl. Physiol. Vol 41, Nr. 4 (1976)
150. SUTTON, J., YOUNG, J., LAZARUS, L., HICHIE, J., et al:
The hormonal response to physical exercise.
Australian Ann. Med. 18, 84 - 90 (1969)
151. TABAKOFF, B., HOFFMANN, P.: Tolerance and physical dependence: noradrenergic and serotonergic correlates.
In: Currens in Alcoholism. Biological, Biochemical and clinical studies.
Grune and Stratton, New York (1977)
152. TAKAHASHI, K., TAKAHASHI, S., HONDA, Y. et al: Secretion of human growth hormone during insulin coma and electroshock therapies.
Folia Psych. Neurol. Japan 21, 87 - 105 (1967)
153. TERRY, L.: Catecholamine regulation of growth hormone and thyrotropin in mood disorders.
In: Brown G. et al (eds.) Neuroendocrinology and psychiatric disorder, pp 237 - 254
Raven Press, New York, (1984)
154. TERRY, L.: In: Stolk G., U'Prichard, D., Fuxe, K. (eds.) Neuronal epinephrine.
Oxford University Press, New York (1987)
155. TERRY, L.: Neuroendocrine regulation by brain epinephrine.
Clinical neuropharmacology. Vol. 9, 4, 172 - 174 (1986)

156. U'PRICHARD, D.: Biochemical characteristics and regulation of brain alpha-2-adrenoceptors.
In: Salama, A. (ed.) Presynaptic modulation of postsynaptic receptors in mental diseases. Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 430, pp 55 - 75 (1984)
157. U'PRICHARD, D., LOFTUS, D., STOLK, G.: Functional association between epinephrine and alpha-adrenoceptor in discrete brain areas: Analysis in bred rat strains.
In: Stolk, G., U'Prichard, D., Fuxe, K. (eds.) Neuronal epinephrine. Oxford University Press, New York (1987)
158. VESTERGAARD, P., SORENSON, T., HOPPE, E., et al: Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with affective disorders.
Acta Psychiat. scand. 58, 88 (1978)
159. VIGAS, M., WIEDERMANN, V., NEMETH, S., JURCOVICOVA, J., ZIGA, L.: Neuroendocrinology 21, 42 - 48 (1976)
160. VIGAS, M., MALATINSKY, J., NEMETH, S., JURCOVICOVA, J.: Metabolism 26, 399 - 402 (1977)
161. WEINER, R., GANONG, W.: Physiol. Rev. 58, 905 - 976 (1978)
162. WERNER, W., REY, H., WIELINGER, S.: Bestimmung der Blutglucose nach der GOD-Perid-Methode.
Z. analyt. Chem. 252, 224 (1970)
163. WIDERLÖV, E., WAHLESTEDT, HAKANSON, R., EKMAN, R.: Altered brain neuropeptide function in psychiatric illnesses - with special emphasis on NPY and CRF in major depression.
Clin. Neuropharmacol. Vol. 9, 4, 572 - 574 (1986)
164. WINOKUR, G., CADORET, R., DORZAB, J. et al: Depressive disease: A genetic study.
Arch. Gen. Psychiatry 24, 135 (1971)
165. WINOKUR, G.: Familial classification of depressive illness.
In: Hippus, H., Klerman, G., Matussek, N. (eds.) New results in depression research, pp 70 - 78 Springer, Berlin-Heidelberg (1986)
166. WIRZ-JUSTICE, A., KRÄUCHI, K., CAMPBELL, I., FEER, H.: Adrenoceptor changes in spontaneous hypertensive rats: A circadian approach.
Brain Res. 262, 233 - 242 (1983)
167. WOOD, J., LAVERTY, R.: Effect of depletion of brain catecholamines on ethanol tolerance and dependence.
Eur. J. Pharmacol. 58, 285 - 293 (1979)

Lebenslauf

1953, 26.04. in Augsburg-Göggingen geboren
1959 - 1963 Besuch der Volksschule in Bobingen
1963 - 1972 Maristenkolleg in Mindelheim
1972, 23.06. Abitur
1972 - 1973 Zivildienst im Krankenhaus in Oberstdorf
1973 - 1974 Studium der Humanmedizin an der LMU München
1974 - 1976 Studium der Humanmedizin an der Uni. Regensburg
1976 - 1980 Studium der Humanmedizin an der TU München
1980, 03.11. Approbation als Arzt
1980 - 1981 Assistenzarzt auf der psychiatrischen Abteilung
des BKH Kaufbeuren
1981 Heirat
1981 - 1983 Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung
des KKH Krumbach
1983 - 1984 Assistenzarzt auf der Anästhesieabteilung
des KKH Krumbach-Günzburg
1984 - 1985 Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung
des KKH Krumbach
1985 - 1987 Mitarbeit in einer Allgemeinarztpraxis und
Praxisvertretungen
1986 Facharztprüfung für Allgemeinmedizin
1986 Geburt einer Tochter
1987 Zulassung als Kassenarzt,
Eröffnung einer Allgemeinarztpraxis in Augsburg

